

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(51) 国際特許分類6

C07D 321/00, 405/12, A61K 31/335,
31/44, 31/505

A1

(11) 国際公開番号

WO99/40081

(43) 国際公開日

1999年8月12日(12.08.99)

(21) 国際出願番号

PCT/JP99/00541

(22) 国際出願日

1999年2月8日(08.02.99)

(30) 優先権データ

特願平10/26257

1998年2月6日(06.02.98)

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]

〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者 ; および

(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)

阪中 治 (SAKANAKA, Osamu) [JP/JP]

三友宏一 (MITOMO, Koichi) [JP/JP]

田村隆由 (TAMURA, Takayoshi) [JP/JP]

村井 安 (MURAI, Yasushi) [JP/JP]

飯沼勝春 (INUMA, Katsuharu) [JP/JP]

〒250-0852 神奈川県小田原市栢山788番地

明治製菓株式会社 薬品技術研究所内 Kanagawa, (JP)

寺岡 豪 (TERAOKA, Takeshi) [JP/JP]

葛原喜久子 (KUZUHARA, Kikuko) [JP/JP]

御子柴春樹 (MIKOSHIBA, Haruki) [JP/JP]

〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地

明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)

谷口 誠 (TANIGUCHI, Makoto) [JP/JP]

〒596-0827 大阪府岸和田市上松町1201-3 Osaka, (JP)

(74) 代理人

弁理士 佐藤一雄, 外 (SATO, Kazuo et al.)

〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号

富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)

(81) 指定国

AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

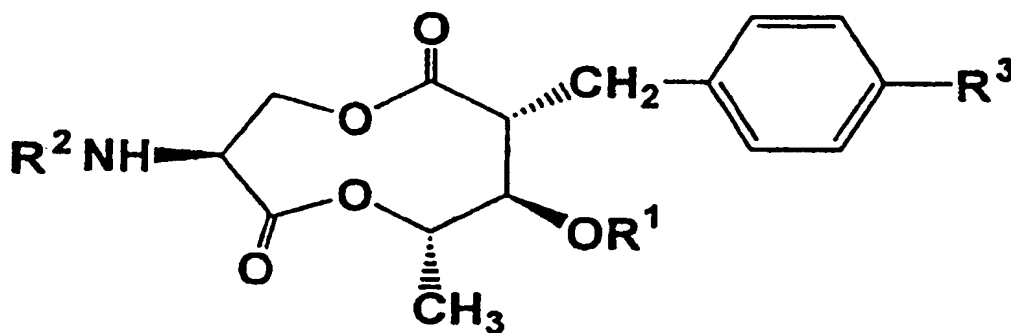
添付公開書類

国際調査報告書

明細書とは別に規則13の2に基づいて提出された生物材料の寄託に関する表示。

(54) Title: NOVEL ANTIFUNGAL COMPOUNDS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称 新規抗真菌化合物とその製法

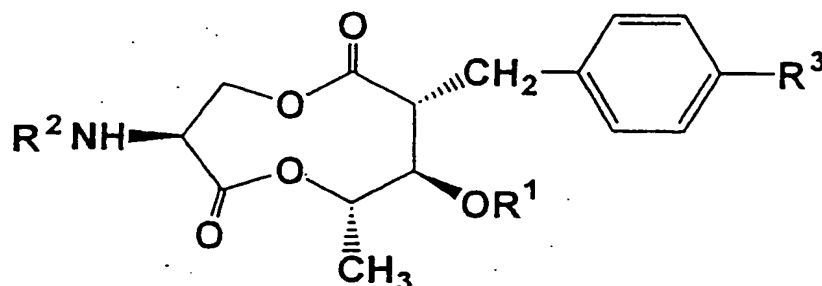


(1)

(57) Abstract

Compounds represented by general formula (I) which have potent antifungal activity without showing any chemical injury to man, beast or agricultural/horticultural plants to which the compounds are to be applied and show high photostability, wherein R^1 represents isobutryl, tigloyl, isovaleryl or 2-methylbutanoyl; R^2 represents hydrogen, aromatic carboxylate or an amino-protective group; and R^3 represents hydrogen, nitro, amino, acylamino or N,N-dialkylamino (provided that the case where R^1 is isobutryl, tigloyl, isovaleryl or 2-methylbutanoyl and R^3 is hydrogen, and then R^2 is 3-hydroxypicolinate, 3-hydroxy-4-methoxypicolinate or 3,4-dimethoxypicolinate is excluded).

下記の式 (I) の化合物は、強力な抗真菌活性を有し、かつ、病害駆除の対象である人畜や農園芸植物に対して薬害を及ぼさず、さらに、光安定性の高い特質を有する。



(I)

[式中、R¹はイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、

R²は水素原子、芳香族カルボン酸残基、またはアミノ保護基を表し、

R³は水素原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、またはN, N-ジアルキルアミノ基を表す(但し、R¹がイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基であって、R³が水素原子であるとき、R²が3-ヒドロキシピコリン酸残基、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸残基、または3, 4-ジメトキシピコリン酸残基である場合を除く)]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	ML モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MN モンゴリア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MR モーリタニア	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MW マラウイ	VN ヴェトナム
CH スイス	IN インド	MX メキシコ	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NE ニジェール	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NL オランダ	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NO ノールウェー	
CU キューバ	KE ケニア	NZ ニュージーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PL ポーランド	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KR 韓国	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	RU ロシア	
EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン	
		SE スウェーデン	

明 細 書

新規抗真菌化合物とその製法

[発明の背景]

発明の分野

本発明は抗真菌活性を有する新規な化合物またはその塩、その製造法、およびその用途に関するものである。

背景技術

真菌による種々の病気は、人間や動物の健康並びに農業に対し甚大な被害を与えている。このため、真菌に対して有用な化合物およびそれらの化合物を有効成分とする抗真菌剤を提供すること、およびこれらの化合物の有利な製造法を見出すことが常に求められている。

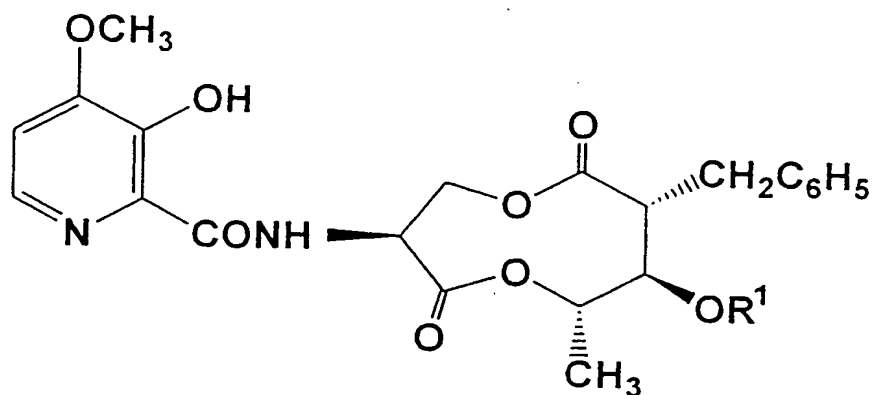
例えば、真菌のある種のものは、ヒトや動物に対して病原性を示し真菌感染症の起因とされている。真菌の病原性は概ね弱いものであるが、抵抗力の低下した状態の患者には重篤な症状を来すことがある。その為、その治療に有用な新規薬剤の開発が期待されている。また、真菌のある種のものは植物病原菌として知られており、植物病防御の面でも新たな農園芸用抗真菌剤の開発が待たれている。更に、最近の住宅事情を反映して、住宅への糸状菌の侵入が問題となっている。特に、糸状菌の進入は、ヒトにアレルギーなどの症状をもたらすことがあり、そのような症状の発生を未然に防止するための抗真菌剤、特に新規防カビ剤の開発が待たれている。

従来、これらの問題点を克服すべく種々の抗真菌剤が開発されており、一定の成果が得られている。

しかし、環境および人・動植物への安全性を備え、そして有効性の高い抗真菌

剤の開発が更に望まれている。そして農園芸植物用としては、高い抗真菌性を有するとともに光安定性の優れた抗真菌剤の開発が特に望まれている。

一方、特開平7-233165号には、下記の式(I I)で示される化合物の一部が開示されている。一般に式(I I)の化合物をUK-2と呼ぶ。



UK2A	$R^1 = -COCH(CH_3)_2$
UK2B	$R^1 = -COC(CH_3)=CHCH_3$
UK2C	$R^1 = -COCH_2CH(CH_3)_2$
UK2D	$R^1 = -COCH(CH_3)CH_2CH_3$

(I I)

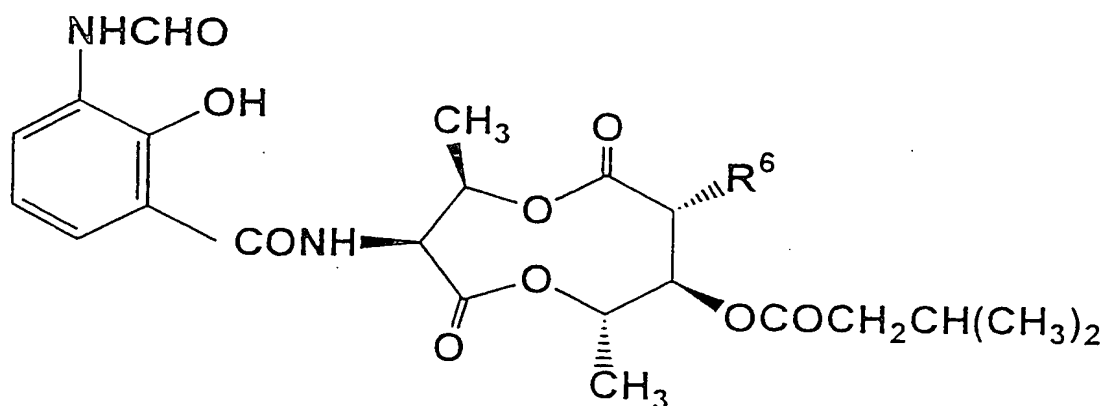
[式中、

R^1 が直鎖もしくは分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基または不飽和脂肪族炭化水素基を表す]

例えば、特開平7-233165号には、上記の式(I I)において、 R^1 がイソブチリル基である化合物(以下、UK-2Aと呼ぶ)、 R^1 がチグロイル基である化合物(以下、UK-2Bと呼ぶ)、 R^1 がイソバレリル基である化合物(以下、UK-2Cと呼ぶ)、 R^1 が2-メチルブタノイル基である化合物(以下、UK-2Dと呼ぶ)が、実施例化合物として開示されている。

上記公開公報においては、UK-2は真菌に対して抗真菌活性を有し、医療用抗真菌剤、農園芸用防カビ剤および工業用防カビ剤の有効成分として有用であることが記載されている。

特に、UK-2は、同じく9員環ジラクトン構造を有し、下記の式(III)で表される構造を有するアンチマイシン類に比較して、カンジダなどの酵母やアスペルギルス、ペニシリウム、ムコール、クラドスポリウム、リゾプス、スクレロチナ、トリコデルマなどの糸状菌を含む真菌に対して、同等以上の強い抗菌活性を有し、かつ、P388などの培養細胞に対する細胞障害性がアンチマイシン類に比較して遥かに低くその有用性が期待されている。



Antimycin A R⁶ = -(CH₂)₅CH₃
Antimycin A₃ R⁶ = -(CH₂)₃CH₃

(III)

さらに、上記公開公報では、ストレプトバーティシリウムに属する微生物より発酵生産物としてUK-2を単離生成することが記載されている。

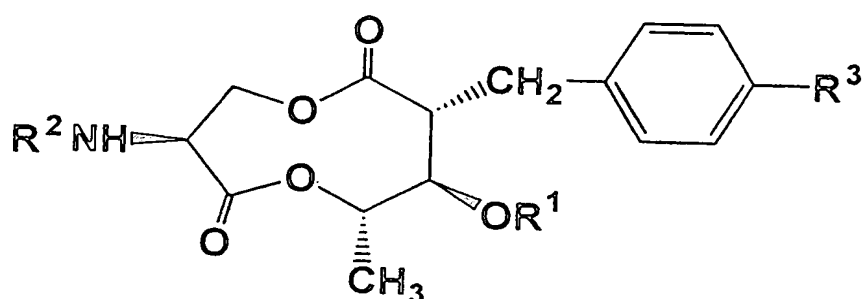
また、「Tetrahedron Letters 39(1998)4363-4366」には、UK-2の合成について開示されている。

[発明の概要]

本発明者は、今般、UK-2を出発物質とした新規化合物が、真菌由来の病害に対して強力な抗真菌活性を有し、かつ、病害駆除の対象である人畜や農園芸植物に対して薬害を及ぼさず、さらに、農園芸植物に用いた場合でも光安定性の高い特質を有するとの知見を得た。本発明は、かかる知見に基づくものである。

よって、本発明は、真菌由来の病害の予防駆除に有用な新規化合物、その製造法およびその新規化合物を用いた新規な抗真菌剤の提供をその目的としている。

そして、本発明による化合物は、下記の式（I）で表されるものである：



(I)

[式中、

R^1 はイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、

R^2 は水素原子、芳香族カルボン酸残基、またはアミノ保護基を表し、

R^3 は水素原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、またはN, N-ジアルキルアミノ基を表す（但し、 R^1 がイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基であって、 R^3 が水素原子であるとき、 R^2 が3-ヒドロキシピコリン酸残基、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン

酸残基、または3, 4-ジメトキシピコリン酸残基である場合を除く)]

[発明の具体的な説明]

微生物の寄託

式(II)の化合物を産出する微生物である *Streptoverticillium* sp. SAM208 4菌株は、FERM BP-6446のもと、工業技術院生命工学技術研究所(日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号)に寄託されている。この寄託の寄託者はサントリ株式会社(日本国大阪市北区堂島浜2丁目1番地40号)である。また、この寄託の原寄託は平成6年2月17日付け、受託番号FERM P-14154であり、ブタペスト条約に基づく寄託への移管請求の受領日は平成10年8月3日である。

定義

本明細書においては、基または基の一部としてのアルキル基およびアルコキシ基は、直鎖状、分岐鎖状のいずれであってもよい。本明細書において、ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味するものとする。

式(1)の化合物

式(1)において、 R^1 はイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表す。

また、 R^2 は、水素原子、芳香族カルボン酸残基、またはアミノ保護基を表す。

また、 R^3 は、水素原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、またはN, N-ジアルキルアミノ基を表す。ただし、 R^1 がイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基であって、 R^3 が水素原子であるとき、 R^2 が3-ヒドロキシピコリン酸残基、3-ヒドロキシー4-メトキシピコリン酸残基あるいは3, 4-ジメトキシピコリン酸残基である化合物は本発明の範囲より除かれる。

R^2 が表す芳香族カルボン酸残基とは、好ましくは芳香族複素環カルボン酸残基または安息香酸残基(即ちベンゾイル基)である。芳香族複素環カルボン酸残

基の具体例としては、ピコリン酸残基、ニコチン酸残基、4-キノリンカルボン酸残基、5-ピリミジンカルボン酸残基、2-キノキサリンカルボン酸残基が挙げられる。

これら芳香族カルボン酸残基の有する芳香環上の一以上の水素原子は置換されていてもよい。置換基としては、例えば、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基（好ましくは、ジメチルアミノ）、ホルミルアミノ基、C₁₋₆アルキル基（好ましくは、C₁₋₄アルキル基、より好ましくはメチルまたはエチル）、C₁₋₆アルコキシ基（好ましくは、C₁₋₄アルコキシ基、より好ましくは、メトキシまたはエトキシ）、ベンジルオキシ基、C₁₋₁₀脂肪族アシルオキシ基（脂肪族アシルオキシ基の持つアルキル基上の一以上の水素原子は置換されていてもよく、置換基としては、例えば、カルボキシル基、ベンジルオキシカルボニル基、C₁₋₄アルキルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基が挙げられる）、ベンゾイルオキシ基、C₁₋₄アルキルオキシカルボニルオキシ基、(C₁₋₄)アルキルオキシカルボニル(C₁₋₄)アルキルオキシ基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル(C₁₋₄)アルキルオキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、ジ(C₁₋₆)アルキルホスホリルオキシ基、ジフェニルホスホリルオキシ基が挙げられる。

芳香族カルボン酸残基の好ましい具体例としては、

- (1) ヒドロキシ安息香酸残基（好ましくは、2-ヒドロキシ安息香酸残基）、
- (2) ピコリン酸残基であって、

ヒドロキシ基、

C₁₋₆アルコキシ基（好ましくはC₁₋₄アルコキシ基、より好ましくはメトキシまたはエトキシである）、

ベンジルオキシ基、

C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基（好ましくはC₁₋₄アルキルカルボニル

オキシ基、より好ましくはアセチルオキシまたはプロピオニルオキシであり、またアルキル基部分はさらにベンジルオキシカルボニルアミノにより置換されていてもよい)、

ベンゾイルオキシ基、

C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ基（好ましくはC₁₋₄アルコキシカルボニルオキシ基である）、

C₁₋₆アルキルオキシカルボニルC₁₋₁₀アルキルカルボニルオキシ基（好ましくは、C₁₋₄アルキル（より好ましくはメチルまたはエチル）オキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル（好ましくはC₁₋₈アルキル、より好ましくはC₁₋₆アルキル）カルボニルオキシ基）、

ベンジルオキシカルボニルC₁₋₁₀アルキルカルボニルオキシ基、

カルボキシC₁₋₁₀アルキル（好ましくはC₁₋₆アルキル）カルボニルオキシ基、

C₁₋₆アルキルホスホリルオキシ基、

ジ（C₁₋₆）アルキルホスホリルオキシ基、および

ジフェニルホスホリルオキシ基、

からなる群から選択される一または二以上の置換基で置換されたピコリン酸残基、

（3）ヒドロキシ基で置換されたニコチン酸残基（好ましくは2-ヒドロキシニコチン酸残基）、

（4）キノリンカルボン酸残基（好ましくは4-キノリンカルボン酸残基）であって、

ヒドロキシ基および

C₁₋₆アルキル基（好ましくはC₁₋₄アルキル、より好ましくはメチルまたはエチルである）

からなる群から選択される一または二以上の置換基で置換されたキノリンカルボ

ン酸残基、

(5) ヒドロキシ基で置換されたピリミジンカルボン酸残基（好ましくは4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸残基）、および

(6) ヒドロキシ基で置換されたキノキサリンカルボン酸残基（好ましくは3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボン酸残基）

が挙げられる。

本発明の好ましい態様によれば、(1) ヒドロキシ安息香酸残基は、さらに一または二以上の置換基で置換されていてもよく、置換基の例としては、ニトロ基、アミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはジC₁₋₄アルキルアミノ、より好ましくはメチルまたはエチルである）、ホルミルアミノ基、ハロゲン原子、およびC₁₋₆アルコキシ基（好ましくはC₁₋₄アルコキシ基、より好ましくはメトキシまたはエトキシである）が挙げられる。

さらに、本発明の好ましい態様によれば、(2) ピコリン酸残基のより好ましい例としてはC₁₋₆アルコキシ基（最も好ましくはメトキシ基）で置換されたものが挙げられ、さらに好ましい例としてはC₁₋₆アルコキシ基で置換され、さらにヒドロキシ基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニルC₁₋₁₀アルキルカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルC₁₋₁₀アルキルカルボニルオキシ基、カルボキシC₁₋₁₀アルキルカルボニルオキシ基、ジ(C₁₋₆)アルキルホスホリルオキシ基、またはジフェニルホスホリルオキシ基で置換されたものが挙げられる。とりわけ、その4位にC₁₋₆アルコキシ基を有し、さらに上記他の置換基をその3位に有するピコリン酸残基が挙げられる。

R²が表すアミノ保護基は、通常のアミノ保護基のうち、還元条件または酸処理により除去脱離が可能な保護基をいう。好ましいアミノ保護基は、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、メトキシ

カルボニル基、 α -ブチルオキシカルボニル基が挙げられる。更に好ましいアミノ保護基は、ベンジルオキシカルボニル基である。

R^3 が表すアシルアミノ基の持つアシルとは、例えば C_{1-6} 飽和ならびに不飽和脂肪族アシル基（好ましくは、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基）、芳香族アシル基（好ましくは置換基を有してもよいベンゾイル基、例えばベンゾイル基、 p -メトキシベンゾイル基、 p -ニトロベンゾイル基）が挙げられ、特に好ましくは、ホルミル基が挙げられる。

R^3 が表す N , N -ジアルキルアミノ基の持つアルキルとは、例えば C_{1-4} アルキル基（好ましくは、メチル基、エチル基）が挙げられる。

本発明による式（I）の化合物のうち、好ましい化合物群は次のとおりである。

式（I）において、 R^1 が、イソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、 R^2 が水素原子、芳香族カルボン酸残基、またはアミノ保護基を表し、 R^3 が水素原子を表す化合物群が挙げられる。また、別の化合物群としては、式（I）において R^1 が、イソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、 R^2 が3位にヒドロキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基を表し、 R^3 がニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、または N , N -ジアルキルアミノ基を表す化合物群が挙げられる。

さらに好ましい化合物群としては、式（I）において、 R^1 が、イソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、 R^2 が、3位にアシルオキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基、3位にアセトキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基、3位にジ（ C_{1-6} ）アルキルホスホリルオキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基、3位にジフェニルホスホリルオキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基を表し、 R^3 が水素原子を表す化合物、 R^1 がイソブチリル基、チグロ

イル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、 R^2 が3位にヒドロキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基を表し、 R^3 がホルミルアミノ基、またはN, N-ジメチルアミノ基を表す化合物が挙げられる。

これらの好ましい化合物群は、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリニル残基の中の水酸基をアシル基で保護することにより、UK-2の優れた抗真菌活性を有するとともに、化合物自体の光安定性を著しく改善することができた。

本発明の別の態様によれば、式(I)の化合物は、塩として存在することができる。

その塩としては、例えば薬学的に許容可能な塩があげられる。それらの塩の具体例としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、並びにアンモニアおよび適切な無毒性アミンとの塩、例えば C_{1-6} アルキルアミン（例えばトリエチルアミン）塩、 C_{1-6} アルカノールアミン（例えばジエタノールアミンまたはトリエタノールアミン）塩、プロカイン塩、シクロヘキシルアミン（例えばジシクロヘキシルアミン）塩、ベンジルアミン（例えばN-メチルベンジルアミン、N-エチルベンジルアミン、N-ベンジル- β -フェネチルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンまたはジベンジルアミン）塩および複素環アミン（例えばモルホリン、N-エチルピリジン）塩、またはフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、炭酸塩のような無機酸塩、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、安息香酸、マンデル酸、酪酸、マレイン酸、プロピオン酸、蟻酸、リンゴ酸のようなカルボン酸塩、アルギニン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸塩のようなアミノ酸塩、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸のような有機酸塩等、が挙げられる。

式（I）の化合物の製造

式（I）の化合物は、UK-2を出発物質として種々の化学反応を行うことによって製造することがきできる。従って、本発明の別の態様によれば、式（I）の化合物およびその塩の製造方法が提供される。

本発明者らは、前記した大きな特長を有するUK-2を出発物質として、更に有用性の高い新規誘導体の造出を目指して以下のような検討を重ねた結果、本発明を完成した。

UK-2は9員環ラクトン部分と置換ピリジン環部分がカルボン酸アミド結合を介して結合する形をとっている。本発明者らは、このカルボン酸アミド結合を化学的に切断して、アミノ基を有する9員環ラクトンを得ることに成功した。このアミノ化合物はUK-2誘導体を造出するうえでの重要中間体となり得るものである。更に本発明者らは、このアミノ化合物にUK-2とは異なる芳香族カルボン酸を縮合させ、抗真菌剤として有用な新規化合物を製造することに成功した。

カルボン酸アミド結合を化学的に切断する方法としては、酸やアルカリによる加水分解が一般的だが、この方法は高濃度の酸やアルカリとともに高い温度で長時間処理する必要がある、反応部位以外が酸やアルカリに安定である化合物にしか適用できない。UK-2は9員環ラクトン構造を含め、3つのカルボン酸エステル結合を持つため、このような加水分解条件によって容易にそれらの結合が分解を受けてしまう。

このように非常に感受性の高い官能基を有する化合物中のカルボン酸アミド結合を他の部分を損なわずに切断するための化学試薬として、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート $(\text{CH}_3)_3\text{OBF}_4$ がよく利用される(Tetrahedron Letters, 1549, (1967))。

本発明者らも、先ずこの方法をUK-2に適用したが、反応はほとんど進行せず、若干の分解生成物を除いては、出発物質のUK-2を回収するに終わった。

一方、酸およびアルカリで非常に加水分解を受けやすい β -ラクタム環をもつペニシリン類やセファロスポリン類のそれぞれの6位および7位カルボン酸アミド結合を切断する方法としてイミノクロリドを経由するイミノエーテル化法が知られている。すなわち、先ず五塩化リンなどのクロル化剤で対応するイミノクロリドとし、次いでメタノールなどの低級アルコールと処理することによりイミノエーテルが生成、最後に水処理することによって、高収率でアシル基が切断された遊離アミノ体を得られる。

本発明者らは、このイミノエーテル化法をUK-2に適用したところ、下記に示すように、目的とするアミノ誘導体を得ることに成功した。このイミノエーテル化法を用いてUK-2からアミノ誘導体を得る方法は、UK-2、アンチマイシン類などにみられる化学的に非常に不安定な9員環ジラクトン構造を有する化合物での最初の成功例である。

本発明の好ましい態様によれば、式(I)の化合物は、下記の方法によって好ましくは製造することができる。

(1) 出発物質：

式(I)の化合物の出発物質としては、UK-2を用いることができる。UK-2は、ストレプトバーティシリウム (*Streptoverticillium*) に属する微生物から得ることができる。

ストレプトバーティシリウムに属する微生物は、土壌等の微生物分離源から常法に従って放線菌を分離し、次にこれらの菌株から前記の式(II)の化合物を産出する菌株を選択することにより得ることができる。

式(II)の化合物産出菌の一例としては、前記微生物寄託の欄で記載した、*Streptoverticillium* sp. SAM2084と命名された放線菌を挙げることができる。

微生物SAM2084の細菌の培養および培養液から式(II)の化合物であるUK-2を単離精製する方法は、特開平7-233165号の記載に準じて実施すること

ができる。

(2) 9員環ラクトン部分と置換ピリジン環部分とのカルボン酸アミド結合の化学的切断：

本発明の一の態様によれば、UK-2のカルボン酸アミド結合の化学的切断によってUK-2アミノ誘導体を製造することができる。また式R¹が式中で定義された基であり、R²が水素原子またはアミノ保護基であり、およびR³が水素原子、ニトロ基またはN, N-ジアルキルアミノ基である式(I)の化合物を製造することができる。本発明の態様によれば、出発原料であるUK-2を不活性有機溶媒に溶解しクロル化剤を加えて加熱還流して反応を行う。クロル化剤の添加量は、1モル当量～10モル当量、好ましくは2モル当量～3モル当量である。反応時間は、1時間～5時間、好ましくは1～3時間である。反応温度は、0℃～80℃、好ましくは30℃～40℃である。

この反応によって対応するイミノクロル体が形成される。反応終了後、反応液を-30℃～-20℃まで冷却する。冷却した反応液に、出発物質であるUK-2の10倍量～100倍量の低級アルコール(0℃～5℃に冷却したもの)を加えて反応させる。反応時間は、1時間～15時間、好ましくは2時間～3時間であり、反応温度は、0℃～50℃、好ましくは15℃～25℃である。これにより対応するイミノエーテル体が形成される。イミノエーテル体は水との処理により容易に加水分解を受けて、目的のUK-2アミノ誘導体が生成される。この化学反応については、下記の化学反応式1に示す通りである。

使用するクロル化剤は五塩化リンが代表的である。

使用する低級アルコールは、直鎖状または分岐鎖状のアルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、イソブチルアルコールが挙げられる。

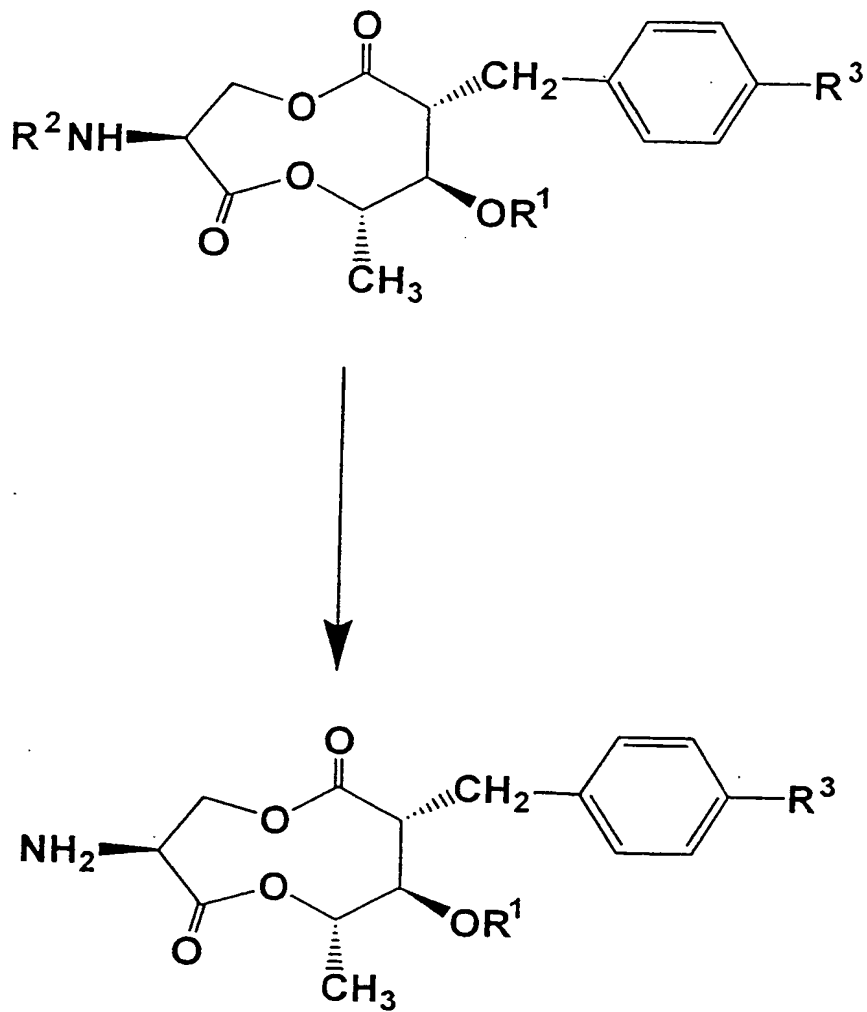
得られた9員環ジラクトン・UK-2アミノ誘導体は遊離アミノ基とジラクトン構

造が共存しており、分解を引き起こし易い。このため、この形で単離精製操作すること、および長期間保存することは問題である。

そこで、目的のUK-2アミノ誘導体の遊離アミノ基部分を塩、例えばp-トルエンスルホン酸塩や塩酸塩として、また導入かつ脱離の容易な保護基、例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル基などで保護した形で精製単離して保存し、使用直前にまたは反応系内で遊離アミノ基に戻して、縮合反応に供することが望ましい。

本発明の別の態様によれば、後記の方法によって得られる式(I)において、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が芳香族カルボン酸残基であり、 R^3 がニトロ基またはN,N-ジアルキルアミノ基である化合物からも上記反応によって、対応するアミノ体およびそのアミノ保護体を得ることができる。

化学反応式 1 :



UK-2アミノ誘導体

(3) アシル化による式 (I) の化合物の製造:

本発明の態様によれば、上記方法によって得られたUK-2アミノ誘導体は、任意の芳香族カルボン酸、芳香族カルボン酸クロリド、芳香族カルボン酸無水物、または芳香族カルボン酸活性エステル等と容易に反応する。

この反応によって、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が芳香族カルボン酸残基であり、 R^3 が水素原子である式 (I) の化合物を製造することができる。

例えば、UK-2アミノ誘導体と芳香族カルボン酸とを不活性溶媒中、脱水縮合試薬によって処理しエステル縮合反応を行うことで、対応する芳香族カルボン酸残基を有する式 (I) の化合物を製造することができる。

脱水縮合試薬としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミドと1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとの併用、等が挙げられる。

また、芳香族カルボン酸の反応性を予め活性化させた、芳香族カルボン酸クロリド、芳香族カルボン酸無水物、芳香族カルボン酸活性エステルを用いる場合は、芳香族カルボン酸を塩化チオニルや五塩化リン等で処理した酸クロリド、クロル炭酸エステルやオキシ塩化リンなどとの酸無水物、N-ヒドロキシコハク酸イミドや2-メルカプトベンズチアゾールとの縮合によって、活性エステルなどにして用いる、手法が適用できる。

このような芳香族カルボン酸活性化体を不活性溶媒中、中性または弱塩基性条件下でUK-2アミノ誘導体と反応させて、容易に目的の芳香族カルボン酸アミドである式 (I) の化合物を製造することができる。

本発明の別の態様によれば、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がニトロ基、アシルアミノ基またはN, N-ジアルキルアミノ基である式 (I) の化合物からも同様にして対応する芳香族カルボン酸アミド体が得

られる。

これらのカルボン酸アミド類は強い抗真菌活性を示し、また各種植物病に対して、薬害なく優れた予防あるいは治療効果を有することが実証された。特にアミド基が結合する炭素原子に隣接する炭素原子に水酸基を持ち、かつ1つ以上の窒素原子を環構成原子とする複素環カルボン酸誘導体、無置換または3位、5位が含窒素基（ニトロ基、ホルミルアミノ基、N，N-ジメチルアミノ基など）、クロールなどで置換されたサリチル酸誘導体が特に高い活性を示した。

（4） R^2 の表す芳香族カルボン酸残基の有する水酸基のアシル化：

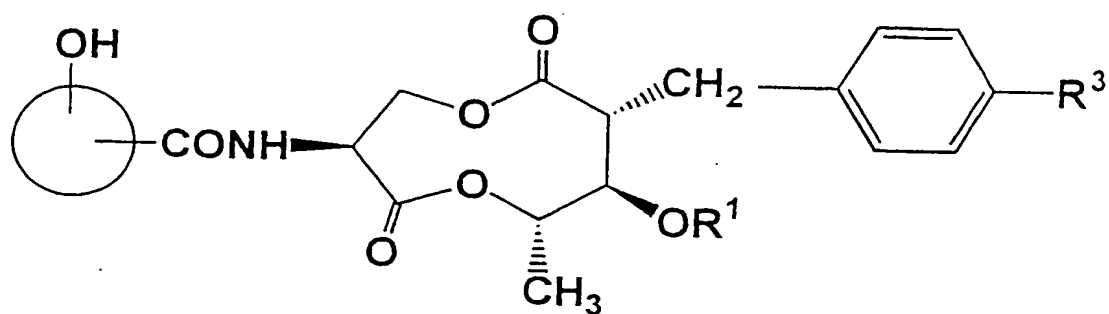
本発明の一の態様によれば、 R^1 および R^3 が式中で定義されたそれぞれの基であり、 R^2 が置換基としてアシルオキシ基を持つ芳香族カルボン酸残基である式（I）の化合物は、以下の方法によって製造することができる。

UK-2または、 R^1 および R^3 が式中で定義されたそれぞれの基であり、 R^2 が置換基として水酸基を持つ芳香族カルボン酸残基である式（I）の化合物（化合物A）を出発物質として用いる。これら出発物質に対して水酸基のアシル化を行う。このアシル化によって、 R^2 の表す芳香族カルボン酸残基の水酸基がアシル化された対応する式（I）の化合物（化合物B； $-COR^4$ は C_{1-6} 飽和ならびに不飽和脂肪族アシル基または芳香族アシル基を表す）がほぼ定量的収率で得られる。この化学反応については、下記の化学反応式2に示す通りである。

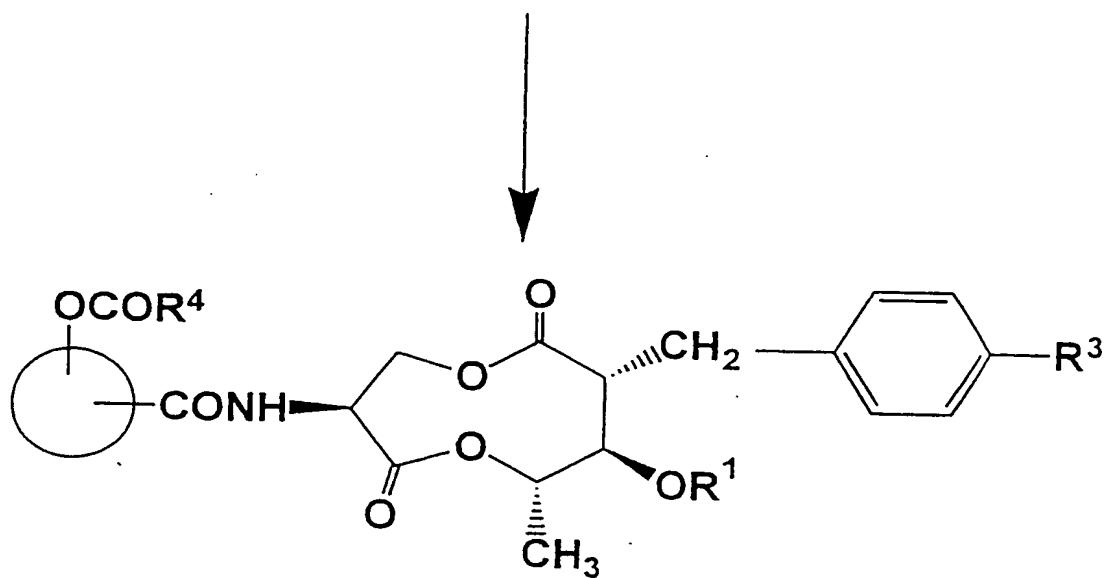
本発明において用いられるアシル化法は、水酸基のアシル化法のほとんどを適用することができる。例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中または無溶媒で安息香酸、 C_{1-6} 飽和または不飽和脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸等の酸無水物（例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水安息香酸等）とピリジン、トリエチルアミン等の第3級有機塩基との組み合わせ、あるいは対応酸塩化物（例えば塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ピバロイル、塩化ベンゾイル等）と上記第3級有機塩基と

の組み合わせ、あるいはまた対応遊離カルボン酸類やアミノ基を保護したアミノ酸などとジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水縮合剤との組み合わせなどが有用である。

化学反応式2：



化合物A



化合物B

本発明の別の態様によれば、前記化合物Aに対して、コハク酸ジクロリド、ピメリン酸ジクロリドなどに代表されるジカルボン酸ジクロリド

($\text{ClCO}(\text{CH}_2)_n\text{COCl}$ 、 $n=2$ 以上の整数)と反応させることができる。

この場合、化合物Aに対して、1モル当量あるいは若干過剰のクロリドを反応させるとモノクロリド体(化合物C)が効率よく生成することができる。

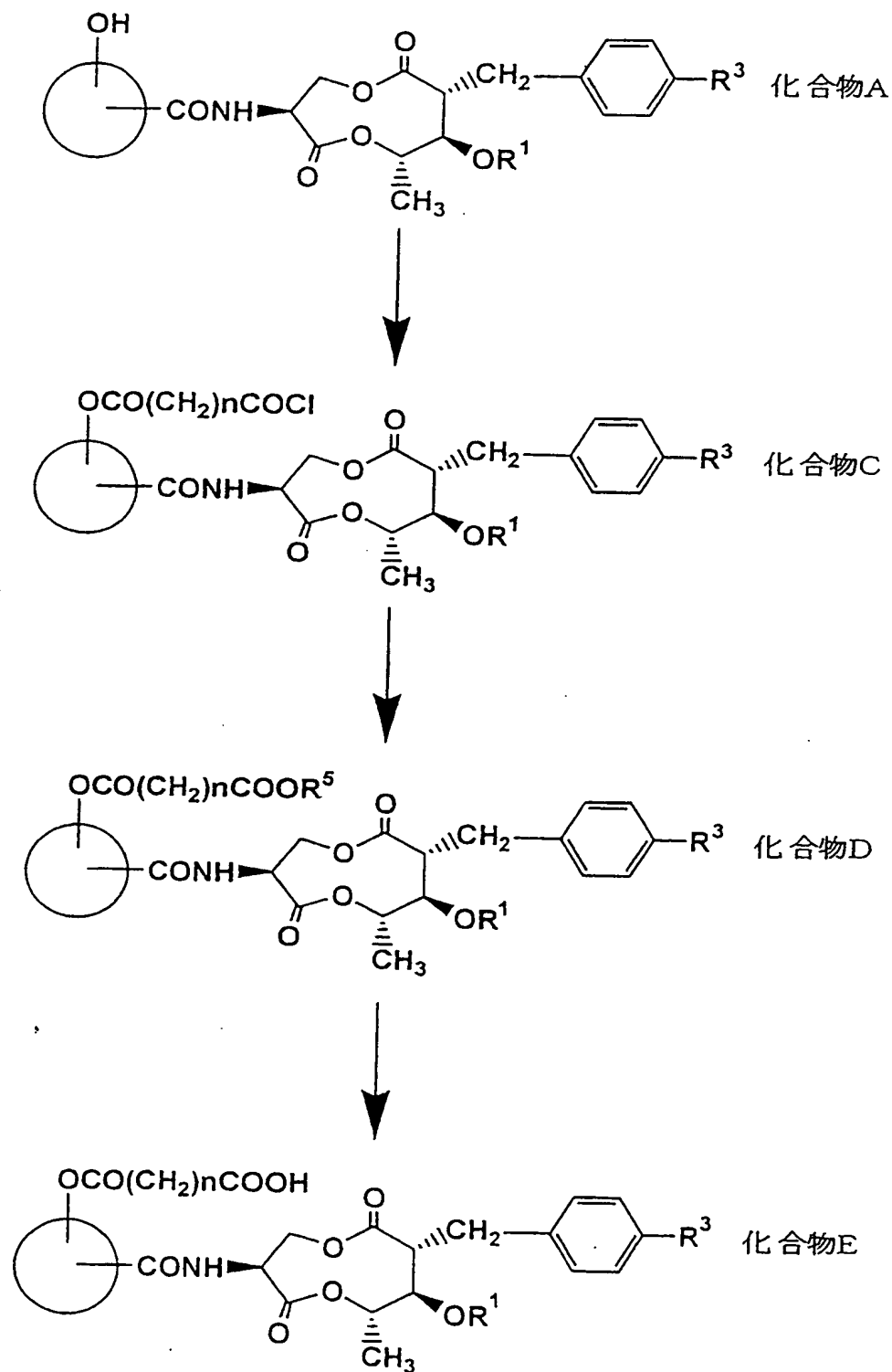
得られた化合物Cを単離精製することなく、引き続き適切な塩基存在下、アルコール類(R^5OH ; R^5 は、置換あるいは無置換ベンジル基または C_{1-4} アルキル基を表す)を反応させると、対応するエステル体(化合物D)を生成することができる。

使用するアルコール類は、例えば、メタノール、エタノール、ベンジルアルコールなどの第1級アルコールの他、イソプロパノールなどの第2級アルコール、*t*-ブチルアルコールなどの第3級アルコール等が挙げられる。

得られた化合物Dは、それぞれのエステルの性格に応じた脱エステル化反応によって遊離カルボン酸タイプの化合物Eを生成することができる。

特に化合物Dがベンジルエステル体($\text{R}^5=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、*p*-ニトロベンジルエステル($\text{R}^5=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{p}-\text{NO}_2$)の場合、通常の接触水素添加反応によって、分子内の官能性部分を損なうことなく容易に脱エステル化させることができるので、カルボキシル基を有する化合物Eを生成することができるので好ましい。この化学反応については、下記の化学反応式3に示す通りである。

化学反応式 3 :



本発明による上記反応により得られたアシル体（化合物B、化合物D、化合物E）は、UK-2の高い抗真菌活性を維持するとともに、アシル化によって化合物の光安定性が向上したものである。このことから、野外農場等に使用される農薬としては好ましい特性を有するものである。

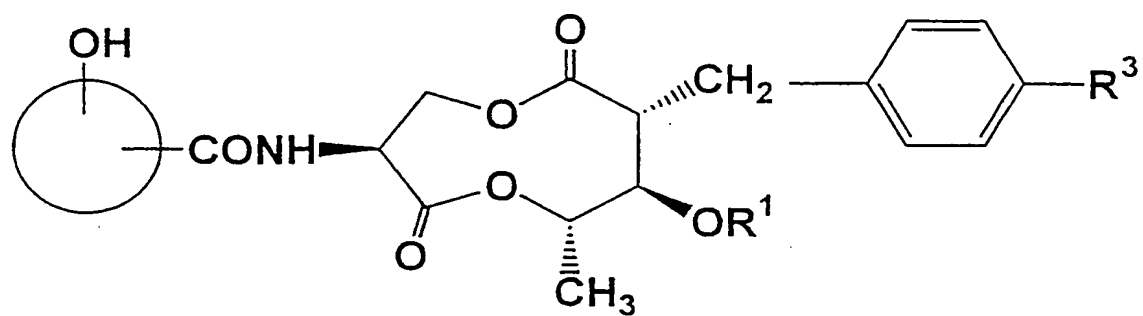
（5） R^2 の表す芳香族カルボン酸残基の有する水酸基のリン酸エステル化：

本発明の一の態様では、 R^1 および R^3 が式中で定義されたそれぞれの基であり、 R^2 が置換基としてホスホリルオキシ基を持つ芳香族カルボン酸残基である式（I）の化合物（化合物F； R^6 は C_{1-6} アルキル基またはフェニル基を表す）は以下の方法によっても製造できる。

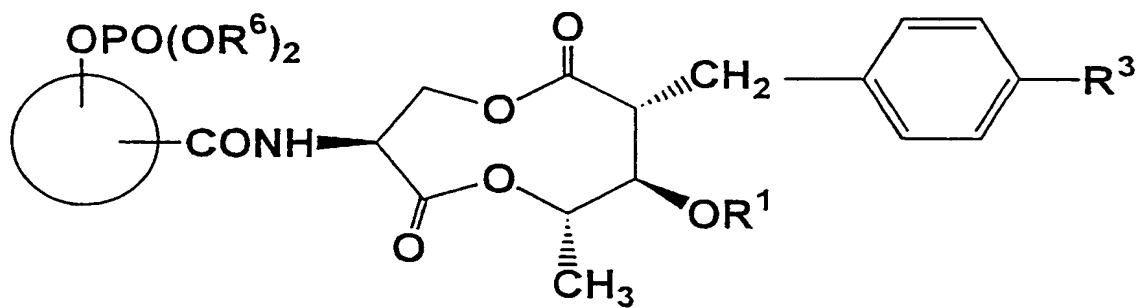
本発明の好ましい態様では、UK-2または、 R^1 および R^3 が式中で定義されたそれぞれの基であり、 R^2 が置換基として水酸基を持つ芳香族カルボン酸残基である式（I）の化合物（化合物A）に対して、水酸基のリン酸エステル化を行う。このリン酸エステル化反応によって、 R^2 の表す芳香族カルボン酸残基の有する水酸基がリン酸エステル化された対応する式（I）の化合物（化合物F）が好収率で得られる。この化学反応については、下記の化学反応式4に示す通りである。

本発明において用いるリン酸エステル化の方法としては、既知のリン酸エステル化のほとんどを適用することができる。例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中でピリジン、トリエチルアミン等の第3級有機塩基存在下、リン酸ジエステルモノクロリド（ジフェニルリン酸クロリド、ジエチルリン酸クロリド等）を用いて反応させることで行うことができる。本発明においては、反応促進剤としてジメチルアミノピリジンを加えることができる。

化学反応式 4



化合物A



化合物F

(6) ベンジル基のベンゼン環の化学修飾:

本発明の一の態様によれば、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が芳香族カルボン酸残基であり、 R^3 がニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、またはN、N-ジアルキルアミノ基である式(I)の化合物は下記の化学反応(修飾)によって製造することができる。

本発明の好ましい態様によれば、上記の(2)または(3)の製造法で得られる化合物(例えば化合物A)のうち R^3 が水素原子である化合物(化合物G)を出発物質として用いる。化合物Gのベンジル基のベンゼン環に対して芳香環上の求電子ニトロ置換反応を行う。このニトロ置換反応によって、分解を起こすことなく、化合物Gのベンゼン環(パラ位)に選択的にニトロ基の導入された化合物H(式(I)において、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が芳香族カルボン酸残基であり、 R^3 がニトロ基である化合物)を高収率で製造することができる。

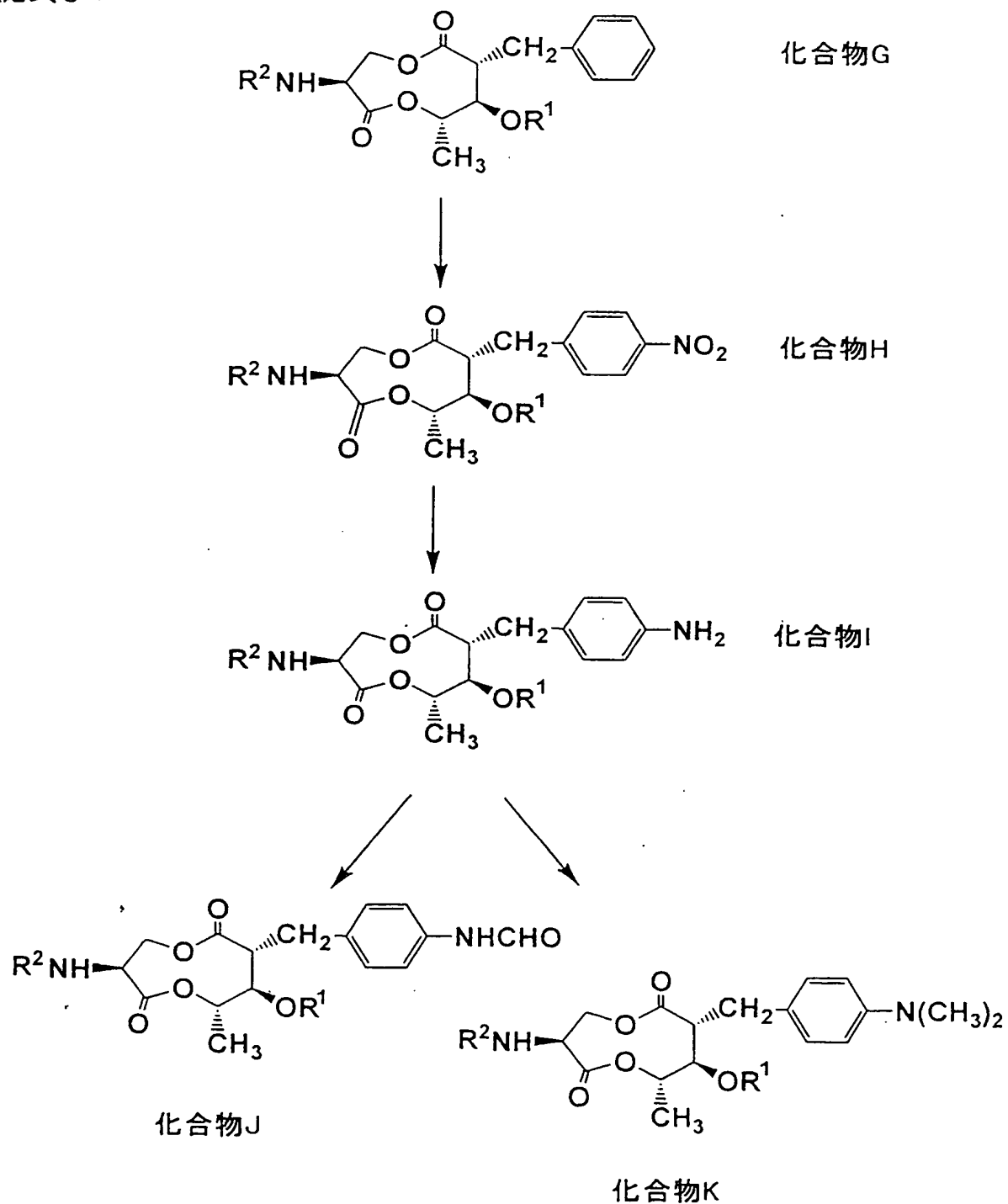
本発明において用いられるニトロ化反応は、通常汎用されている反応を用いることができる。本発明においては、低温化(-20°C ~ -50°C)した塩化メチレンやクロロホルム溶媒中において、強力ニトロ化剤である発煙硝酸を用いて行うことが好ましい。ニトロ化反応時間は、1時間~2時間で行うのが好ましい。

本発明の別の態様によれば、得られた化合物Hに対しては、通常の芳香族ニトロ化合物に対して行うことができる化学変換を適用することができる。例えば、化合物Hを公知の手段で還元することによってアミノ化合物(化合物I)を製造することができる。

得られた化合物Iに対しては、公知のN-アシル化(ホルミル化やアセチル化など)反応やN-アルキル化(N、N-ジメチル化やN、N-ジエチル化など)反応を行うことができる。これらの反応によって、式(I)において、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が芳香族カルボン酸残基であって、 R^3 がアミノ基(化合物I)、アシルアミノ基(ホルミル化の場合には、化合物J)またはN、

N-ジアルキルアミノ基（ジメチル化の場合、化合物K）である化合物が得られる。これらの化学反応については、下記の化学反応式5に示す通りである。

化学反応式5：



式（I）の化合物の用途／医薬組成物

本発明の一の態様では、前記の式（I）で表される化合物が、真菌由来の病害に対して強力な抗真菌活性を有し、かつ、病害の予防駆除の対象である人畜や農園芸植物に対して薬害を及ぼさない特質を有することに基礎を置くものである。

即ち、前記の式（I）で表される化合物は、UK-2を出発物質とし後述する化学反応を経ることによって、真菌に対して強い抗真菌活性を有し、抗真菌剤として、特に医療用抗真菌剤、農園芸用防カビ剤および工業用防カビ剤の有効成分としての性質を有するものである。

本発明による式（1）の化合物は、強い抗真菌活性や各種植物病に優れた予防あるいは治療効果を有する。従って、式（1）の化合物は、本化合物に感受性を有する真菌が原因である真菌感染症治療用の抗真菌剤をはじめ、農園芸用抗真菌剤または工業用抗真菌剤の有効成分として有用である。

本発明による式（I）の化合物を有効成分とする抗真菌剤は、経口および非経口（例えば、皮下投与、静注、筋注、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

本発明による式（I）の化合物を有効成分とする真菌感染症治療用の抗真菌剤は、投与経路に応じた適切な剤形として提供されることが好ましい。

例えば、主として静注、筋注等の注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠等の経口剤、軟膏剤、ローション剤、膺座薬等の局所投与剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤等の種々に調製することが好ましい。

抗真菌剤として効果をより確実なものとするために、例えば、賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤等、の薬学上許容されるものを適宜選択し、組み合わせることによって製造することが望ましい。

使用可能な無毒性の上記添加剤は、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼ

ラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム等が挙げられる。

本発明による式(I)の化合物を含んでなる抗真菌剤の投与量は、症状や年齢、性別等を考慮し、個々の場合に応じて適宜決定することが好ましい。

従って、本発明による式(I)の化合物を含んでなる、治療薬または予防薬、とりわけ避妊薬または乳癌もしくは卵巣癌の治療薬は、静脈投与する場合、通常成人1日当たり約0.01~1000mg、好ましくは0.1~100mgで投与するのが望ましい。筋肉投与の場合には、通常成人1日当たり約0.01~1000mg、好ましくは0.1~100mg、で投与するのが望ましい。経口投与の場合には、通常成人1日当たり約0.5~2000mg、好ましくは1~1000mg、で投与するのが望ましい。これらの投与の何れの場合であっても、一日1回または数回に別けて投与することが望ましい。

本発明による式(I)の化合物を含んでなる農園芸用抗真菌剤は、種々の投与形態に合わせて、担体を用い、さらに必要に応じて適切な添加剤を配合して、適切な剤形とされて提供されることが好ましい。例えば粉剤、粒剤、顆粒剤などの固形剤、溶液、油剤、乳剤、水和剤、懸濁剤、エアゾール剤などの液剤に製剤し、液剤は適宜希釈する等して使用するのが好ましい。

好ましく用いられる担体としては、クレー、タルク、珪藻土、白土、炭酸カルシウム、無水珪酸、ベントナイト、硫酸ナトリウム、シリカゲル、有機酸塩類、糖類、澱粉、樹脂類、合成若しくは天然高分子等の固体粉末あるいは粒状担体、キシレン等の芳香族炭化水素原子類、ケロシン等の脂肪族炭化水素原子類、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、イソホロン等のケトン類、ラクタム類、ア

ニソール等のエーテル類、エタノール、プロパノール、エチレングリコール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、水等の液体担体が挙げられる。

更に、製剤の効果をより確実にするために、乳化剤、分散剤、湿潤剤、結合剤、滑沢剤等の添加剤を目的に応じて適宜選択し、組み合わせるなどして用いることが望ましい。

そのような添加剤は、例えば非イオン性、イオン性の界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ガム類、ステアリン酸塩類、ワックス、糊料等が挙げられる。

本発明の農園芸用抗真菌剤においては、式（I）の化合物を、通常、粉剤の場合には0.01～10重量％程度、好ましくは0.1～5重量％程度、水和剤の場合には1～90重量％程度、好ましくは5～75重量％程度、粒剤の場合には0.01～40重量％程度、好ましくは0.1～20重量％程度、液剤の場合には1～60重量％程度、好ましくは5～40重量％程度、懸濁剤の場合には1～80重量％程度、好ましくは5～50重量％程度含有させる。

本発明の農園芸用抗真菌剤を使用するに当たっては、単独で 사용할 ことはもちろんであるが、殺菌剤、殺虫剤、除草剤、植物成長調節剤などの農薬、あるいは肥料、土壌改良剤などと併用して、若しくは混合剤として使用することもできる。

本発明による農園芸用抗真菌剤の適用量は、製剤の形態および施用する方法、目的、時期を考慮して適宜決定されるのが望ましい。具体的な適用量は、通常、有効成分である式（I）の化合物の量に換算して、イネいもち病防除の場合1haあたり10～2000gの範囲で適用されるのが好ましく、より好ましくは50～1000gの範囲である。

本発明の農園芸用抗真菌剤は、農園芸植物のみならず、その成育環境（例えば、

圃場)や農園芸用機器にも施すことができる。

本発明の式(I)の化合物を工業用抗真菌剤として使用するには、種々の使用形態に合わせて、本発明の化合物を公知の担体および必要に応じて公知の補助剤とを組み合わせる製剤化すればよい。このような工業用抗真菌剤は、一般産業用製品およびこれらの製品の製造工程中で問題となる有害真菌の繁殖を防御し、有害真菌の汚染を防止するために使用されるものである。具体的には木材の表面汚染を防止する防黴剤、木材製品の腐朽菌対策剤、塗料に添加する防腐・防黴剤、壁装剤、高分子加工時に添加する防黴剤、皮革、繊維および織物の加工に用いる防黴剤などを例示することができる。

[実施例]

例1

(1) (2R, 3R, 4S, 7S)-7-Amino-2-benzyl-5, 9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione : および (2) その p-トルエンスルホン酸塩 :

UK-2A 500 mg を塩化メチレン 50 mL に溶解し、氷冷下ピリジン 0.15 mL と五塩化リン 395 mg を加えて 1.5 時間加熱還流した。−30℃に冷却した後、あらかじめ 0℃に冷却したメタノール 50 mL を加えて 15 時間反応した。あらかじめ 0℃に冷却した塩化メチレン 200 mL と飽和重曹水 150 mL を加えて分液し、更に水層をジクロロメタン 20 mL で 2 回抽出して、合併した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 50 mL に溶かし、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 180 mg の酢酸エチル (50 mL) 溶液を室温にて加えた。析出してきた p-トルエンスルホン酸塩 (2) を濾取した。収量は 232 mg であった (収率 45%)。

この塩 87 mg を塩化メチレンと 5% 重曹水との混液に溶解し、分液して有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、標題化合物 (1) 51 mg (収率 86%) を得た。

標題化合物 (1)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : $\delta = 1.22$ (6H, d, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J = 6.1$, $4-\text{CH}_3$), 2.60 (1H, septet, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.76 (1H, dd, $J = 13.4, 4.3$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 2.81 (1H, dd, $J = 13.4, 9.5$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.02 (1H, td, $J = 4.3, 9.5$, H-2), 3.82 (1H, bs, H-8), $4.41, 4.51$ (each 1H, each bs, NH_2), $4.70 \sim 5.30$ (4H, m, H-3, 4, 7, 8), $7.11 \sim 7.23$ (5H, m, C_6H_5)

MS (EI) : $m/z = 363$ (M)

p-トルエンスルホン酸塩 (2)

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : $\delta = 1.17$ (6H, d, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J = 5.86$, $4-\text{CH}_3$), 2.30 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$), $2.60 \sim 2.80$ (3H, m, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $3.00 \sim 3.20$ (1H, m, H-2), 3.50 (1H, bs, H-8), 4.52 (1H, dd, $J = 5.5, 8.4$, H-8), $4.90 \sim 5.20$ (3H, m, H-3, 4, 7), 7.11 (2H, d, $J = 7.6$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$), $7.14 \sim 7.30$ (5H, m, C_6H_5), 7.48 (2H, d, $J = 8.1$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$)

例2

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-Amino-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione tosylate :

メタノールをイソブタノールに代えた以外は例1と同様の方法にて標題化合物 (収率 41%) を得た。

例3

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-Benzylloxycarbonylamino-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryl
oxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

UK-2A 100 mg を塩化メチレン 10 mL に溶解し、氷冷下ピリジン 32 mg
と五塩化リン 83 mg を加えて、1. 5 時間加熱還流した。次いで -30℃ に冷
却した後、あらかじめ 0℃ に冷却したメタノール 10 mL を加えて室温で 3 時間
反応した。反応液にあらかじめ 0℃ に冷却した塩化メチレン 50 mL と飽和重曹
水 50 mL を加えて分液し、更に水層を塩化メチレン 20 mL で 2 回抽出して、
合併した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩化メ
チレン 5 mL に溶解し、氷冷下ピリジン 46 μ l と塩化ベンジルオキシカルボニ
ル 84 μ l を加えて室温で 20 分反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）にて精製し、
標題化合物 45 mg（収率 48%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1. 23 (6H, d, J = 6. 8, CH
(CH_3)₂), 1. 29 (3H, d, J = 6. 2, 4- CH_3), 2. 50 ~
2. 80 (2H, m, CH (CH_3)₂, C_6H_5 CH_2), 2. 80 ~ 3. 00
(2H, m, C_6H_5 CH_2 , H-2), 3. 45 (1H, bs, H-8),
4. 80 ~ 5. 00 (2H, m, H-4, 7), 5. 09 (2H, s, C_6H_5
 CH_2OCO), 5. 00 ~ 5. 30 (2H, m, H-3, 8), 5. 45 (1
H, d, J = 7. 8, CONH), 7. 09 ~ 7. 33 (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5 \times$
2)

MS (EI) : m/z = 497 (M)

例 4

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(2-Hydroxynicotinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例1 (2) 40mg、2-ヒドロキシニコチン酸20mg及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール20mgをピリジン2mLに溶解し、これに1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩29mgのテトラヒドロフラン (THF、2mL) 溶液を加えて、室温で3時間反応した。反応液に塩化メチレンと水を加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=4：1) にて精製し、標題化合物28mg (収率78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.24 (6H, d, J = 7.0, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, J = 6.2, 4- CH_3), 2.58 ~ 2.73 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 2.89 ~ 3.05 (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.63 (1H, bs, H-8), 4.94 ~ 5.00 (1H, m, H-4), 5.18 ~ 5.25 (2H, m, H-3, H-7), 5.40 (1H, bs, H-8), 6.55 (1H, t, J = 6.8, H-5'), 7.12 ~ 7.29 (5H, m, C_6H_5), 7.63 (1H, dd, J = 6.8, 2.2, H-4'), 8.57 (1H, dd, J = 6.8, 2.2, H-6'), 10.31 (1H, d, CONH, J = 6.8), 12.78 (1H, s, OH)

MS (TSP) : m/z = 485 (M+H)

例5

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(6-Hydroxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を6-ヒドロキシピコリン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物(収率52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.05 \sim 1.34$ (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), $2.60 \sim 2.75$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.87 \sim 3.05$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.73 (1H, bs, H-8), 4.46 (1H, d, OH, $J=8.9$), $4.94 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.18 \sim 5.32$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.78 (1H, d, $J=8.9$, aromatic (pyridine ring)), $7.12 \sim 7.30$ (8H, m, aromatic (pyridine ring, C_6H_5)), 7.58 (1H, dd, $J=7.0, 2.2$, aromatic (pyridine ring)), 8.18 (1H, d, $J=7.3$, CONH,)

MS (TSP) : $m/z = 485$ (M+H)

例6

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(2,4-Dihydroxypyrimidine-5-carboxylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を2,4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物(収率23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.05 \sim 1.32$ (9H, m, 4- CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.59 \sim 2.72$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.60 (1H, bs, H-8), 4.22 (1H, bd, OH), $4.90 \sim 5.40$

(4H, m, H-3, 4, 7, 8), 7.11~7.26 (8H, m, C₆H₅),
8.51 (1H, s, aromatic (pyrimidine ring)),
9.29 (1H, d, J=7.3, CONH)

MS (TSP) : m/z = 502 (M+H)

例7

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-2-methylquinoline-4-carboxylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3-ヒドロキシ-2-メチル-4-キノリンカルボン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物 (収率12%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1.20~1.40 (9H, 4-CH₃,
CH(CH₃)₂), 2.77 (3H, s, CH₃ (quinoline)),
4.80~5.40 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 6.80~8.00
(10H, m, aromatic), 11.34 (1H, s, OH)

MS (TSP) : m/z = 549 (M+H)

例8

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-2-quinoxalinecarboxylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物 (収率27%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1.23~1.37 (9H, m, J=7.1,
1.1, CH(CH₃)₂, 4-CH₃), 2.60~2.75 (2H, m, CH
(CH₃)₂, C₆H₅CH₂), 2.90~3.10 (2H, m, H-2, C₆H₅
CH₂), 3.66 (1H, bs, H-8), 4.99~5.51 (4H, m,
H-3, 4, 7, 8), 7.13~8.12 (10H, m, CONH,
aromatic (benzene ring)), 11.78 (1H, s, O

H)

MS (TSP) : $m/z = 536$ (M+H)例 9

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3, 6-dihydroxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3, 6-ジヒドロキシピコリン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物(収率22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, m, $J = 2.5, 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3H, d, $J = 6.3$, 4- CH_3), $2.60 \sim 2.73$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.90 \sim 3.05$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.70 (1H, bs, H-8), $4.93 \sim 4.99$ (1H, m, H-4), $5.13 \sim 5.25$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.82 (1H, d, $J = 5.4$, H-5'), $7.12 \sim 7.30$ (5H, m, C_6H_5), 7.33 (1H, d, $J = 5.4$, H-6'), 8.49 (1H, d, $J = 8.4$, CONH), 11.35 (1H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 501$ (M+H)例 10

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzoyloxy-4, 6-dimethoxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3-ベンジルオキシ-4, 6-ジメトキシピコリン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物(収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.22$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J = 6.8$, 4- CH_3), $2.60 \sim 2.72$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.49 (1H, bs, H-8),

3. 32, 3. 92 (each 3H, each s, 4' -OCH₃, 6' -OCH₃), 4. 90~5. 00 (1H, m, H-4), 5. 10 (2H, s, C₆H₅CH₂O), 5. 18~5. 30 (3H, m, H-3, 7, 8), 6. 33 (1H, s, H-5'), 7. 12~7. 50 (10H, m, C₆H₅CH₂, C₆H₅CH₂O), 8. 34 (1H, d, J=8. 4, CONH)

MS (TSP) : m/z = 635 (M+H)

例11

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzyloxy-4, 5-dimethoxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3-ベンジルオキシ-4, 5-ジメトキシピコリン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物 (収率97%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1. 23 (6H, dd, J = 1. 6, 7. 3, CH (CH₃)₂), 1. 31 (3H, d, J = 6. 8, 4-CH₃), 2. 60~2. 72 (2H, m, C₆H₅CH₂, CH (CH₃)₂), 2. 90~3. 00 (2H, m, H-2, C₆H₅CH₂), 3. 49 (1H, bs, H-8), 3. 96, 3. 99 (each 3H, each s, 4' -OCH₃, 5' -OCH₃), 4. 90~5. 00 (1H, m, H-4), 5. 10 (2H, s, C₆H₅CH₂O), 5. 18~5. 30 (3H, m, H-3, 7, 8), 7. 12~7. 52 (10H, m, C₆H₅CH₂, C₆H₅CH₂O), 8. 06 (1H, s, H-6'), 8. 31 (1H, d, J = 8. 4, CONH)

MS (TSP) : m/z = 635 (M+H)

例12

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-4, 6-dimethoxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

例10の化合物64mgに10%パラジウム-炭素7mgを加え、窒素置換した

後メタノール30mlを加えた。更に水素置換した後激しく攪拌し反応させた。

1時間後触媒を濾去し、さらに触媒を1N-塩酸で洗浄した。塩化メチレンで抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して標題化合物5.0mg (収率9.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $2.60 \sim 2.72$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.58 (1H, bs, H-8), 3.89 (6H, s, $4'-\text{OCH}_3$, $6'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.10 \sim 5.40$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.30 (1H, s, H-5'), $7.11 \sim 7.33$ (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 8.35 (1H, d, $J = 8.4$, CONH), 11.44 (1H, s, $3'-\text{OH}$)

MS (TSP) : $m/z = 545$ (M+H)

例13

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-4,5-dimethoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例10の化合物を例11の化合物に代えた以外は例12と同様の方法にて標題化合物 (収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $2.60 \sim 2.72$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.80 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.58 (1H, bs, H-8), $3.98, 4.03$ (each 3H, each s, $4'-\text{OCH}_3$, $5'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.10 \sim 5.40$

(3H, m, H-3, 7, 8), 7.11~7.27 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7.81 (1H, s, H-6'), 8.37 (1H, d, $J=8.4$, CONH), 11.70 (1H, s, 3'-OH)

MS (TSP) : $m/z = 545$ (M+H)

例14

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzoyloxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例13の化合物500mgをアセトン25mlに溶解し、無水炭酸カリウム134mg次いで臭化ベンジル136 μ lを加え、60℃にて3時間加熱した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=1:1) にて精製し、標題化合物319mg (収率39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (3H, d, $J=6.8$, 4- CH_3), $2.58 \sim 2.71$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.88 \sim 3.02$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.52 (1H, bs, H-8), 3.91 (3H, s, 4'- OCH_3), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), 5.10 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), $5.18 \sim 5.35$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.94 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), $7.12 \sim 7.52$ (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 8.25 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.38 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

MS (TSP) : $m/z = 605$ (M+H)

例15

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzoyloxy-4-methoxypicolinylamino-N-oxide)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例14の化合物 315mgを塩化メチレン15mlに溶解し、m-過安息香

酸 (70%) 385 mg を加えて、室温にて5時間反応した。反応液を5%重曹水次いで10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=20:1~10:1) にて精製し、標題化合物 277 mg (収率86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.23 (6H, dd, J = 1.6, 7.3, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.28 (3H, d, J = 6.8, 4- CH_3), 2.56~2.70 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.86~3.02 (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.56 (1H, bs, H-8), 3.93 (3H, s, 4'- OCH_3), 4.89~4.95 (1H, m, H-4), 5.12 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 5.09~5.40 (3H, m, H-3, 7, 8), 6.82 (1H, d, J = 5.4, H-5'), 7.10~7.48 (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 8.05 (1H, d, J = 5.4, H-6'), 9.00 (1H, d, J = 8.4, CONH)

MS (TSP) : m/z = 621 (M+H)

例 16

(1) (2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzyloxy-4-methoxy-6-acetoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione : および

(2) (2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzyloxy-6-hydroxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例 15 の化合物 277 mg を無水酢酸 25 ml に溶解し、80℃にて2.5時間加熱した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) にて精製し、標記化合物 (1) 30 mg (収率10%) および標記化合物 (2) 9 mg (収率3%) を得た。

標題化合物 (1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J=6.8$, $4-\text{CH}_3$), 2.33 (3H, s, $6'-\text{OCOCH}_3$), $2.50\sim 2.72$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90\sim 2.99$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.91 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90\sim 5.00$ (1H, m, H-4), 5.06 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), $5.08\sim 5.40$ (3H, m, H-3, 7, 8), 7.12 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), $7.13\sim 7.57$ (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 7.50 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.13 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

MS (TSP) : $m/z=663$ (M+H)

標題化合物 (2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.18$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (3H, d, $J=6.8$, $4-\text{CH}_3$), $2.50\sim 2.70$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.86\sim 3.02$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-8), 3.86 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.80\sim 5.23$ (6H, m, H-3, 4, 7, 8, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 6.02 (1H, s, H-5'), $7.04\sim 7.29$ (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 8.49 (1H, d, $J=7.2$, CONH)

MS (TSP) : $m/z=621$ (M+H)

例17

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-6-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione:

2-ヒドロキシニコチン酸を3-ヒドロキシ-6-メトキシピコリン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物16mg (収率16%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 2.5, 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$, $4-\text{CH}_3$), $2.60 \sim 2.75$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.62 (1H, bs, H-8), 3.94 (3H, s, $6'-\text{OCH}_3$), $4.97 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.16 \sim 5.30$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.87 (1H, d, $J = 5.1$, H-5'), $7.12 \sim 7.28$ (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7.98 (1H, d, $J = 5.1$, H-6'), 8.59 (1H, d, $J = 8.1$, CONH), 11.78 (1H, s, $3'-\text{OH}$)

MS (FAB): $m/z = 515$ (M+H)

例18

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Acetoxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione:

UK-2A 6.32gをピリジン80mLに溶解し、氷冷下にて無水酢酸2.5mLを加えて、室温で3時間反応した。反応液を減圧濃縮乾固し、白色固体として標題化合物6.7g (収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.24$ (6H, d, $J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J = 6.2$, $4-\text{CH}_3$), 2.38 (3H, s, OCOCH_3), 2.61 (1H, septet, $J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.70 (1H, d, $J = 11.4$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$),

2. 87~2. 99 (2H, m, H-2, $C_6H_5CH_2$), 3. 57 (1H, bs, H-8), 3. 90 (3H, s, OCH_3), 4. 96 (1H, dq, $J=9.5$, H-4), 5. 14 (1H, t, $J=8.4$, H-7), 5. 20 (1H, t, $J=9.5$, H-3), 5. 34 (1H, bs, H-8), 7. 01 (1H, d, $J=5.5$, H-5'), 7. 11~7. 28 (5H, m, C_6H_5), 8. 32 (1H, d, $J=5.5$, H-6'), 8. 63 (1H, d, CONH, $J=8.4$)

MS (TSP) : $m/z = 557$ (M+H)

例19

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzoyloxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

UK-2A 50mg をピリジン 5mL に溶解し、氷冷下塩化ベンゾイル 27mg を加えて室温で2時間反応した。反応液を塩化メチレンで稀釈し、水洗を2回行った後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) にて精製し、標題化合物 33mg (収率 55%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 1.22$ (6H, d, $J=7.1$, $CH(CH_3)_2$), 1. 27 (3H, d, $J=6.0$, 4- CH_3), 2. 50~2. 70 (2H, m, $CH(CH_3)_2$, $C_6H_5CH_2$), 2. 80~3. 00 (2H, m, H-2, $C_6H_5CH_2$), 3. 60 (1H, bs, H-8), 3. 89 (3H, s, OCH_3), 4. 90~5. 30 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 7. 06 (1H, d, $J=5.5$, H-5'), 7. 09~7. 26 (5H, m, $CH_2C_6H_5$), 7. 48~7. 66, 8. 20~8. 23 (3H, 2H, m, COC_6H_5), 8. 38 (1H, d, $J=5.5$, H-6'), 8. 66 (1H, d, $J=8.2$, CONH)

MS (TSP) : $m/z = 619$ (M+H)

例20

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Isopropoxyoxycarbonyloxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

UK-2A 50 mg を塩化メチレン 5 mL に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 1 mL とクロロ蟻酸イソプロピル 1 mL を加えて室温で1時間反応した。反応液を塩化メチレンで稀釈し、水洗を2回行った後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して標題化合物 58 mg (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.20 \sim 1.40$ (15H, m, $\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), $2.50 \sim 2.80$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.80 \sim 3.10$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.60 (1H, bs, H-8), 3.92 (3H, s, OCH_3), $4.93 \sim 5.40$ (5H, m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, H-3, 4, 7, 8), 7.02 (1H, d, $J = 5.5$, H-5'), $7.11 \sim 7.29$ (5H, m, C_6H_5), 8.33 (1H, d, $J = 5.5$, H-6'), 8.58 (1H, d, $J = 8.2$, CONH)

MS (TSP) : $m/z = 601$ (M+H)

例21

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(3-Methoxycarbonylpropionyloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

コハク酸クロリド 0.22 mL と塩化メチレン 5 mL との混合物に氷冷下UK-2A 100 mg とトリエチルアミン 0.27 mL との塩化メチレン (20 mL) 溶液を滴下した。室温で2時間反応した後、再び氷冷してメタノール 10 mL を加え室温で1時間反応した。反応液を塩化メチレンで稀釈し、水洗を2回行った後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）にて精製し、標題化合物53mg（収率44%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.23 (6H, d, J = 7.1, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (3H, d, J = 6.0, 4- CH_3), 2.50 ~ 3.10 (8H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.72 (3H, s, COOCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 4.90 ~ 5.40 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 7.00 (1H, d, J = 5.4, H-5'), 7.11 ~ 7.28 (5H, m, C_6H_5), 8.32 (1H, d, J = 5.4, H-6'), 8.62 (1H, d, J = 8.4, CONH)

MS (FAB) : m/z = 629 ($\text{M}+\text{H}$)

例22

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(3-Benzoyloxycarbonylpropionyloxy)-4-methoxypicoliny lamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

UK-2A 100mg、コハク酸モノベンジルエステル49mg及び4-ジメチルアミノピリジン55mgを塩化メチレン20mLに溶解し、氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド60mgを加えて室温で6時間反応した。析出物を濾去して濾液を1N塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）にて精製し、標題化合物92mg（収率69%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.24 (6H, d, J = 7.1, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, J = 6.0, 4- CH_3), 2.58 ~ 3.07 (8H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.86 (3H, s, OCH_3), 5.16 (2H, s, $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.90 ~ 5.40 (4H, m,

H-3, 4, 7, 8), 6.99 (1H, d, J=5.4, H-5'), 7.11~7.37 (10H, m, C₆H₅×2), 8.31 (1H, d, J=5.4, H-6'), 8.61 (1H, d, J=8.4, CONH)

MS (FAB) : m/z = 705 (M+H)

例23

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(4-Methoxycarbonylbutyryloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

コハク酸クロリドをグルタル酸クロリドに代えた以外は例21と同様の方法にて標題化合物 (収率20%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ=1.23 (6H, dd, J=1.6, 7.3, CH(CH₃)₂), 1.29 (3H, d, J=6.8, 4-CH₃), 2.09 (2H, q, J=7.3, CH₂CH₂CH₂), 2.50, 2.75 (each 2H, each t, each J=7.3, CH₂CH₂CH₂), 2.58~2.70 (2H, m, CH(CH₃)₂, C₆H₅CH₂), 2.90~3.00 (2H, m, C₆H₅CH₂, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8), 3.69 (3H, s, COOCH₃), 3.89 (3H, s, 4'-OCH₃), 4.90~5.00 (1H, m, H-4), 5.10~5.40 (3H, m, H-3, 7, 8), 7.00 (1H, d, J=5.4, H-5'), 7.10~7.28 (5H, m, C₆H₅), 8.32 (1H, d, J=5.4, H-6'), 8.61 (1H, d, J=8.4, CONH)

MS (ESI) : m/z = 643 (M+H)

例24

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(5-Methoxycarbonylvaleryloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

コハク酸クロリドをアジピン酸クロリドに代えた以外は例21と同様の方法に

て標題化合物（収率57%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $1.59 \sim 1.67$, $1.78 \sim 1.86$ (each 2H, each m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $2.23 \sim 2.48$ (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $2.56 \sim 2.99$ (4H, m, H-2, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.62 (3H, s, COOCH_3), 3.88 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.93 \sim 4.99$ (1H, m, H-4), $5.16 \sim 5.32$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.99 (1H, d, $J = 5.4$, H-5'), $7.10 \sim 7.28$ (5H, m, C_6H_5), 8.30 (1H, d, $J = 5.4$, H-6'), 8.59 (1H, d, $J = 8.4$, CONH)

$\text{MS (ESI)} : m/z = 657$ ($\text{M} + \text{H}$)

例25

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(6-Methoxycarbonylhexanoyloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

コハク酸クロリドをピメリン酸クロリドに代えた以外は例21と同様の方法にて標題化合物（収率85%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $1.35 \sim 1.84$ (6H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), $2.29 \sim 2.38$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), $2.58 \sim 2.70$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.67 (3H, s, COOCH_3), 3.89 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.1$

0 (1H, m, H-4), 5.10~5.30 (3H, m, H-3, 7, 8),
 7.00 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), 7.10~7.28 (5H, m,
 C_6H_5), 8.32 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.62 (1H, d,
 $J=8.4$, CONH)

MS (ESI) : $m/z = 671$ (M+H)

例 26

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(8-Methoxycarboxyloctanoyloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

コハク酸クロリドをアゼライン酸クロリドに代えた以外は例 21 と同様の方法にて標題化合物 (収率 24%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $CH(CH_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J=6.8$, 4- CH_3), 1.30~1.90 (10H, m, $CH_2(CH_2)_5CH_2$), 2.27~2.37 (4H, m, $CH_2(CH_2)_5CH_2$), 2.50~2.80 (2H, m, $CH(CH_3)_2$, $C_6H_5CH_2$), 2.80~3.10 (2H, m, $C_6H_5CH_2$, H-2), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.66 (3H, s, $COOCH_3$), 3.89 (3H, s, 4'- OCH_3), 4.90~5.00 (1H, m, H-4), 5.10~5.40 (3H, m, H-3, 7, 8), 7.00 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), 7.10~7.26 (5H, m, C_6H_5), 8.31 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.61 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

MS (ESI) : $m/z = 699$ (M+H)

例 27

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(9-Methoxycarboxylnonanoyloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

コハク酸クロリドをセバシン酸クロリドに代えた以外は例21と同様の方法にて標題化合物(収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $1.31 \sim 1.80$ (12H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$), $2.28 \sim 2.33$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$), $2.50 \sim 2.70$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.66 (3H, s, COOCH_3), 3.89 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.10 \sim 5.40$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.99 (1H, d, $J = 5.4$, H-5'), $7.10 \sim 7.28$ (5H, m, C_6H_5), 8.31 (1H, d, $J = 5.4$, H-6'), 8.62 (1H, d, $J = 8.4$, CONH)

MS (ESI) : $m/z = 713$ (M+H)

例28

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(4-Benzylloxycarbonylbutyryloxy)-4-methoxypicolinyl amino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

グルタル酸クロリド0.064mlを含む塩化メチレン溶液6mlに、ベンジラルコール0.052ml及びトリエチルアミン0.083mlを含む塩化メチレン溶液2mlを氷冷下滴下した。同温で30分攪拌した後、UK-2A 100mg及びトリエチルアミン0.14mlを含む塩化メチレン溶液2mlを滴下し、氷冷下3時間反応した。反応液に水を加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=1:1)にて精製し、標題化合物122mg(収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.24$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), 2.11 (2H, q, $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $2.40 \sim 2.70$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.55, 2.75$ (each 2H, each t, each $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $2.80 \sim 3.10$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.86 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), 5.14 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), $5.10 \sim 5.35$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.99 (1H, d, $J = 5.4$, H-5'), $7.10 \sim 7.37$ (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 8.31 (1H, d, $J = 5.4$, H-6'), 8.60 (1H, d, $J = 8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = 719$ (M+H)

例29

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(5-Benzyloxycarbonylvaleryloxy)-4-methoxypicolinyl amino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

グルタル酸クロリドをアジピン酸クロリドに代えた以外は例28と同様の方法にて標題化合物 (収率25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $1.70 \sim 1.80$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), $2.30 \sim 2.50$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), $2.60 \sim 2.70$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.80 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.85 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), 5.12 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), $5.10 \sim 5.40$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.98 (1H, d,

$J = 5.4$, $H-5'$), $7.10 \sim 7.35$ (10H, m, $C_6H_5CH_2$, $C_6H_5CH_2O$), 8.31 (1H, d, $J = 5.4$, $H-6'$), 8.60 (1H, d, $J = 8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = (M+H)$

例30

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(6-Benzoyloxycarbonylhexanoyloxy)-4-methoxypicoliny-lamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

グルタル酸クロリドをピメリン酸クロリドに代えた以外は例28と同様の方法にて標題化合物 (収率62%) を得た。

^1H-NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $CH(CH_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, $4-CH_3$), $1.37 \sim 1.86$ (6H, m, $CH_2(CH_2)_3CH_2$), $2.31 \sim 2.45$ (4H, m, $(CH_2(CH_2)_3CH_2)$), $2.58 \sim 2.71$ (2H, m, $C_6H_5CH_2$, $CH(CH_3)_2$), $2.91 \sim 2.99$ (2H, m, $H-2$, $C_6H_5CH_2$), 3.55 (1H, bs, $H-8$), 3.87 (3H, s, $4'-OCH_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, $H-4$), 5.11 (2H, s, $C_6H_5CH_2O$), $5.11 \sim 5.40$ (3H, m, $H-3, 7, 8$), 6.99 (1H, d, $J = 5.4$, $H-5'$), $7.10 \sim 7.36$ (10H, m, $C_6H_5CH_2$, $C_6H_5CH_2O$), 8.31 (1H, d, $J = 5.4$, $H-6'$), 8.61 (1H, d, $J = 8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = 747 (M+H)$

例31

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(9-Benzoyloxycarbonylnonanoyloxy)-4-methoxypicolinyl-amino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

グルタル酸クロリドをセバシン酸クロリドに代えた以外は例28と同様の方法

にて標題化合物 (収率53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, 4-CH_3), $1.30 \sim 1.90$ (12H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$), $2.30 \sim 2.38$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$), $2.61 \sim 2.68$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90 \sim 3.05$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.88 (3H, s, $4'\text{-OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), 5.11 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), $5.11 \sim 5.35$ (3H, m, H-3, 7, 8,), 6.99 (1H, d, $J = 5.4$, H-5'), $7.10 \sim 7.36$ (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 8.31 (1H, d, $J = 5.4$, H-6'), 8.60 (1H, d, $J = 8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = 789$ (M+H)

例32

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(4-Butyloxycarbonylbutyryloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

ベンジルアルコールをn-ブタノールに代えた以外は例28と同様の方法にて標題化合物 (収率53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$, 4-CH_3), $1.37 \sim 1.46$, $1.57 \sim 1.65$, $2.04 \sim 2.11$ (9H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), $2.37 \sim 2.51$ (4H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), $2.58 \sim 2.77$ (2H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.89 (3H, s, $4'\text{-OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-

4), 5.00~5.40 (3H, m, H-3, 7, 8), 7.00 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), 7.10~7.28 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 8.32 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.63 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = 685$ (M+H)

例33

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(6-carboxyhexanoyloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例30の化合物 77mgをメタノール40mlに溶解し、10%パラジウム-炭素8mgを加えて室温、常圧にて接触水素添加反応を行った。2時間後、反応液から触媒を濾去し、濾液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=30:1) にて精製し、標題化合物44.8mg (収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J=6.8$, 4- CH_3), $1.40\sim1.80$ (6H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), $2.20\sim2.40$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), $2.50\sim2.70$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90\sim3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.88 (3H, s, 4'- OCH_3), $4.90\sim5.00$ (1H, m, H-4), $5.10\sim5.40$ (3H, m, H-3, 7, 8), 7.00 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), $7.10\sim7.26$ (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 8.30 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.62 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = 657$ (M+H)

例 3 4

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(9-carboxynonanoyloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

例 3 0 の化合物を例 3 1 の化合物に代えた以外は例 3 3 と同様の方法にて標題化合物 (収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $1.31 \sim 1.76$ (12H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$), $2.30 \sim 2.40$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$), $2.50 \sim 2.71$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.57 (1H, bs, H-8), 3.88 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.10 \sim 5.23$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.99 (1H, d, $J = 5.4$, H-5'), $7.10 \sim 7.34$ (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 8.31 (1H, d, $J = 5.4$, H-6'), 8.62 (1H, d, $J = 8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = 699$ (M+H)

例 3 5

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(N-Carbobenzyloxy-L-alanyl)oxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

UK-2A 200mg、N-カルボベンジルオキシー-L-アラニン 170mg 及びジメチルアミノピリジン 186mg を塩化メチレン 10ml に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 218mg を加えて、室温で 4 時間反応した。反応液にジクロロメタンと 1N 塩酸を加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール = 100 : 1) にて精製し、

標題化合物 143 mg (収率 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), 1.62 (3H, d, CH_3 (alanine)), $2.59 \sim 2.72$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.92 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.87 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.10 \sim 5.40$ (5H, m, H-3, 7, 8, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 5.70 (1H, bs, CONH (alanine)), 7.00 (1H, d, $J = 5.4$, H-5'), $7.11 \sim 7.36$ (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 8.32 (1H, d, $J = 5.4$, H-6'), 8.63 (1H, m, $J = 8.4$, CONH)

$\text{MS (TSP)} : m/z = 720$ ($\text{M} + \text{H}$)

例 36

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Diphenylphosphoryloxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

UK-2A 100 mg および 4-ジメチルアミノピリジン 36 mg を塩化メチレン 3 ml に溶解し、氷冷下ピリジン 24 μ l およびジフェニルクロロホスフェイト 79 mg を加えて、室温で 2 時間反応した。塩化メチレンで希釈した後、1 N 塩酸、水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン = 2 : 1) にて精製して標題化合物 140 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.27$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $2.60 \sim 2.80$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90 \sim 3.10$

(2H, m, H-2, $C_6H_5CH_2$), 3.55 (1H, bs, H-8),
3.67 (3H, s, 4'-OCH₃), 4.90~5.00 (1H, m, H-4),
5.10~5.32 (3H, m, H-3, 7, 8), 6.98 (1H, d,
J=5.4, H-5'), 7.15~7.36 (15H, m, $C_6H_5CH_2$,
(C_6H_5O)₂PO), 8.31 (1H, d, J=5.4, H-6'), 8.41
(1H, d, J=8.4, CONH)

MS (TSP) : m/z = 605 (M+H)

例37

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Diethoxyphosphoryloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

ジフェニルクロロホスフェイトをジエチルクロロホスフェイトに代えた以外は例36と同様にして標題化合物 (収率43%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ=1.23 (6H, dd, J=1.6, 7.3, $CH(CH_3)_2$), 1.30 (3H, d, J=6.8, 4-CH₃), 1.33~1.40 (6H, m, (OCH₂CH₃)₂), 2.59~2.72 (2H, m, $C_6H_5CH_2$, $CH(CH_3)_2$), 2.90~3.00 (2H, m, H-2, $C_6H_5CH_2$), 3.60 (1H, bs, H-8), 3.93 (3H, s, 4'-OCH₃), 4.23~4.38 (4H, m, (OCH₂CH₃)₂), 4.90~5.00 (1H, m, H-4), 5.10~5.40 (3H, m, H-3, 7, 8), 6.98 (1H, d, J=5.4, H-5'), 7.11~7.28 (5H, m, $C_6H_5CH_2$), 8.25 (1H, d, J=5.4, H-6'), 8.38 (1H, d, J=8.4, CONH)

MS (TSP) : m/z = 651 (M+H)

例 3 8

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Methoxysalicylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3-メトキシサリチル酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物(収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.24$ (6H, d, $J = 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3H, d, $J = 6.5$, $4-\text{CH}_3$), $2.60 \sim 2.73$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.92 \sim 3.05$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.63 (1H, bs, H-8), 3.90 (3H, s, OCH_3), $4.90 \sim 5.26$ (3H, m, H-3, 4, 7), $5.18 \sim 5.25$ (2H, m, H-3, H-7), 5.45 (1H, bs, H-8), $6.81 \sim 7.29$ (8H, m, aromatic), 7.46 (1H, d, $J = 6.5$, CONH), 10.75 (1H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 514$ (M+H)

例 3 9

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-Salicylamino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸をサリチル酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物(収率42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.20 \sim 1.36$ (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $4-\text{CH}_3$), $2.60 \sim 2.80$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.91 \sim 3.00$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8), $4.98 \sim 5.27$ (3H, m, H-3, 4, 7), 5.45 (1H, bs, H-8), $6.84 \sim 7.44$ (10H, m, aromatic, CONH), 11.80 (1H,

s, OH)

MS (TPS) : $m/z = 484$ (M+H)

例 40

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Nitrosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3-ニトロサリチル酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物(収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23~1.37 (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), 2.60~2.80 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 2.80~3.10 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8), 4.98 (1H, bs, H-4), 5.18~5.30 (2H, m, H-3, 7), 5.42 (1H, bs, H-8), 7.06~7.29 (6H, m, C_6H_5 , H-6'), 8.27 (1H, d, $J=7.6$, H-5'), 8.45 (1H, d, $J=7.6$, H-4'), 8.76 (1H, bs, CONH)

MS (TPS) : $m/z = 527$ (M-H)

例 41

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Aminosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例40の化合物50mgをメタノール25mLに溶解し、10%パラジウム炭素5mgを加えて、室温常圧にて1時間水素添加した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)にて精製し、標題化合物16mg(収率34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.23 (6H, d, $J=7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3H, d, $J=5.9$, 4- CH_3), 2.60

~2.80 (2H, m, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\underline{\text{CH}_2}$), 2.92~3.00 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\underline{\text{CH}_2}$, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8), 4.00 (2H, bs, NH_2), 4.98 (1H, bs, H-4), 5.00~5.50 (2H, m, H-3, 4, 7, 8), 5.42 (1H, bs, H-8), 6.66~7.29 (9H, m, aromatic, CONH), 12.00 (1H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 499$ (M+H)

例42

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Formylaminosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例41の化合物8.8mgを塩化メチレン1mLに溶解し、蟻酸0.5mL次いで無水酢酸0.1mLを加えて、室温で30分反応した。塩化メチレンと水を加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：1）にて精製し、標題化合物4.2mg（収率44%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.20 \sim 1.40$ (9H, m, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$, 4- CH_3), 2.60~2.80 (2H, m, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$, $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_5$), 2.80~3.10 (2H, m, $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_5$, H-2), 3.59 (1H, bs, H-8), 5.00~5.26 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 6.66~7.29 (8H, m, aromatic), 12.00 (1H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 527$ (M+H)

例 4 3

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(5-Nitrosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を5-ニトロサリチル酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物(収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.22 \sim 1.43$ (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), $2.61 \sim 2.75$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.90 \sim 3.01$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.68 (1H, bs, H-8), $4.90 \sim 5.40$ (4H, m, H-3, 4, 7, 8), $7.00 \sim 7.30$ (6H, m, H-3'), 7.58 (1H, d, $J = 6.5$, CONH), 8.27 (1H, dd, $J = 8.9, 2.2$, H-4'), 8.46 (1H, d, $J = 2.2$, H-6')

MS (TSP) : $m/z = 527$ (M-H)

例 4 4

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(5-Aminosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例40の化合物を例43に代えた以外は例41と同様の方法にて標題化合物(収率49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.20 \sim 1.40$ (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), $2.58 \sim 2.80$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.88 \sim 3.04$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.58 (1H, bs, H-8), $4.90 \sim 5.40$ (4H, m, H-3, 4, 7, 8), $6.70 \sim 7.30$ (9H, m, aromatic, CONH)

MS (TSP) : $m/z = 499$ (M+H)

例 4 5

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(4-Chlorosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryl
oxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を4-クロロサリチル酸に代えた以外は例4と同様の
方法にて標題化合物 (収率26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, d, $J = 7.0$,
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (3H, d, $J = 6.5$, $4-\text{CH}_3$), 2.40
 ~ 3.00 (4H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.60
(1H, bs, H-8), $4.90 \sim 5.60$ (4H, m, H-3, 4, 7, 8),
 $6.83 \sim 7.36$ (9H, m, aromatic, CONH), 11.99
(1H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 518$ (M+H)

例 4 6

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(5-Chlorosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryl
oxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を5-クロロサリチル酸に代えた以外は例4と同様の
方法にて標題化合物 (収率60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.20 \sim 1.40$ (9H, m,
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $4-\text{CH}_3$), $2.50 \sim 3.00$ (4H, m,
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8),
 $4.98 \sim 5.42$ (4H, m, H-3, 4, 7, 8), $6.90 \sim 8.01$
(9H, m, aromatic, CONH), 11.71 (1H, s, OH)

例 4 7

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(4-Methoxysalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryl

loxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を4-メトキシサリチル酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物(収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.20 \sim 1.40$ (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), $2.60 \sim 2.80$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.80 \sim 3.10$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8), 3.80 (3H, s, OCH_3), $4.90 \sim 5.50$ (4H, m, H-3, 4, 7, 8), $6.50 \sim 7.40$ (8H, m, aromatic), 12.10 (1H, s, OH)

TSP-MS : $m/z = 514$ (M+H)

例48

(2R,3R,4S,7S)-7-(3,5-Dinitrosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3,5-ジニトロサリチル酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物(収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.00 \sim 1.30$ (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), $2.50 \sim 2.70$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.70 \sim 2.90$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8), $4.60 \sim 5.20$ (4H, m, H-3, 4, 7, 8), $7.00 \sim 7.30$ (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7.60 (1H, bs, CONH), $8.60 \sim 8.90$ (2H, m, aromatic (3,5-Dinitrosalicyl))

MS (TSP) : $m/z = 573$ (M+H)

例 49

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(N, N-Dimethylamino)salicyl)amino-2-benzyl-5, 9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

例 40 の化合物 30 mg をメタノール 5 mL に溶解し、40%ホルマリン 1 mL と 10%パラジウム炭素 3 mg を加えて、室温常圧にて 8 時間水素添加した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、標題化合物 8.0 mg（収率 27%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.29~1.34 (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), 2.60~2.73 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 2.73 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.92~3.00 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8), 4.90~5.50 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 6.88 (1H, t, $J=7.6$, H-4'), 7.11~7.29 (6H, m, C_6H_5 , H-5'), 7.51 (1H, d, $J=9.5$, H-6'), 7.96 (1H, d, $J=8.2$, CONH)

MS (TSP) : m/z = 527 (M+H)

例 50

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(5-(N, N-Dimethylamino)salicyl)amino-2-benzyl-5, 9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

例 40 の化合物を例 43 の化合物に代えた以外は、例 41 同様の方法にて標題化合物（収率 26%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.20~1.40 (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), 2.50~2.80 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 2.87 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),

2. 80~3. 00 (2H, m, $C_6H_5CH_2$, H-2), 3. 61 (1H, bs, H-8), 4. 90~5. 50 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 6. 67~7. 30 (9H, m, aromatic, CONH), 11. 04 (1H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 527$ (M+H)

例51

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3,5-diaminosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例40の化合物を例48の化合物に代えた以外は、例41と同様の方法にて標題化合物 (収率30%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 1. 25 \sim 1. 63$ (9H, m, $CH(CH_3)_2$, 4- CH_3), 2. 61~2. 75 (2H, m, $CH(CH_3)_2$, $C_6H_5CH_2$), 2. 90~3. 00 (2H, m, $C_6H_5CH_2$, H-2), 3. 64 (1H, bs, H-8), 4. 90~5. 40 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 7. 12~7. 39 (7H, m, aromatic, CONH)

MS (TSP) : $m/z = 514$ (M+H)

例52

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(5-Formylaminosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例41の化合物を例44の化合物に代えた以外は、例42と同様の方法にて標題化合物 (収率75%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 1. 22 \sim 1. 34$ (9H, m, $CH(CH_3)_2$, 4- CH_3), 2. 57~2. 73 (2H, m, $CH(CH_3)_2$, $C_6H_5CH_2$), 2. 80~3. 10 (2H, m,

$C_6H_5CH_2$, H-2), 3.58 (1H, bs, H-8), 5.00~
5.24 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 7.06~7.29 (8H, m,
aromatic), 11.68 (1H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 527$ (M+H)

例53

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-4-methoxypicolinyl)amino-2-(4-nitrobenzyl)-
5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

UK-2A 30mgを塩化メチレン1.5mLに溶解し、 $-20^{\circ}C$ に冷却した後、
発煙硝酸(比重1.52)0.3mLを加えて、同温度で2時間反応した。反応
液を冷却した塩化メチレンで希釈して、飽和重曹水、水で順次洗浄し、硫酸マグ
ネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、標題化合物32mg(収率98%)を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 1.26$ (6H, d, $J = 7.1$,
 $CH(CH_3)_2$), 1.34 (3H, d, $J = 6.0$, 4- CH_3), 2.63
~2.90 (2H, m, $CH(CH_3)_2$, $CH_2C_6H_4NO_2$), 2.96~
3.12 (2H, m, $CH_2C_6H_4NO_2$, H-2), 3.65 (1H, bs,
H-8), 3.94 (3H, s, OCH_3), 4.97~5.03 (1H, m,
H-4), 5.19~5.30 (3H, m, H-3, 7, 8), 6.88 (1H,
d, $J = 4.9$, H-5'), 7.31 (2H, d, $J = 8.3$, $C_6H_4NO_2$)
, 7.98 (1H, d, $J = 4.9$, H-6'), 8.13 (2H, d, $J =$
8.3, $C_6H_4NO_2$), 8.60 (1H, d, $J = 8.2$, CONH),
11.73 (1H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 560$ (M+H)

例54

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-4-methoxypicolinyl)amino-2-(4-aminobenzyl)-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione:

例53の化合物220mgをエタノール50mLに溶解し、10%パラジウム炭素22mgを加えて、室温常圧にて6時間水素添加した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて精製して、標題化合物151mg（収率72%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.24 (6H, d, J = 7.1, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (3H, d, J = 6.0, 4- CH_3), 2.50 ~ 2.70 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$), 2.80 ~ 3.00 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, H-2), 3.61 (1H, bs, H-8), 3.94 (3H, s, OCH_3), 4.90 ~ 5.10 (1H, m, H-4), 5.10 ~ 5.40 (3H, m, H-3, 7, 8), 6.58 (2H, d, J = 8.2, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$), 6.87 (1H, d, J = 5.5, H-5'), 6.91 (2H, d, J = 8.2, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$), 7.99 (1H, d, J = 5.5, H-6'), 8.59 (1H, d, J = 8.2, CONH), 11.79 (1H, s, OH)

MS (TSP) : m/z = 530 (M+H)

例55

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-4-methoxypicolinyl)amino-2-(4-formylaminobenzyl)-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione:

例54の化合物29mgを塩化メチレン1mLに溶解し、蟻酸0.5mL次いで無水酢酸0.1mLを加えて、室温で30分反応した。反応液を塩化メチレンで稀釈して水洗をし、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製し、標題化合物14mg（収率46%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.20~1.40 (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), 2.60~2.80 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCHO}$), 2.80~3.00 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCHO}$, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8), 3.94 (3H, s, OCH_3), 4.90~5.40 (1H, m, H-3, 4, 7, 8), 6.88 (1H, d, $J=5.1$, H-5'), 6.97~8.64 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCHO}$), 7.99 (1H, d, $J=5.1$, H-6'), 11.79 (1H, s, OH)

MS (TSP) : m/z = 558 (M+H)

例56

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-4-methoxypicolinyl)amino-2-(4-(N, N-dimethylamino)benzyl)-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

例54の化合物30mgをエタノール5mLに溶解し、40%ホルマリン1mLと10%パラジウム炭素3mgを加えて、室温常圧にて4時間水素添加した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝40：1）にて精製して、標題化合物21mg（収率66%）を得た。

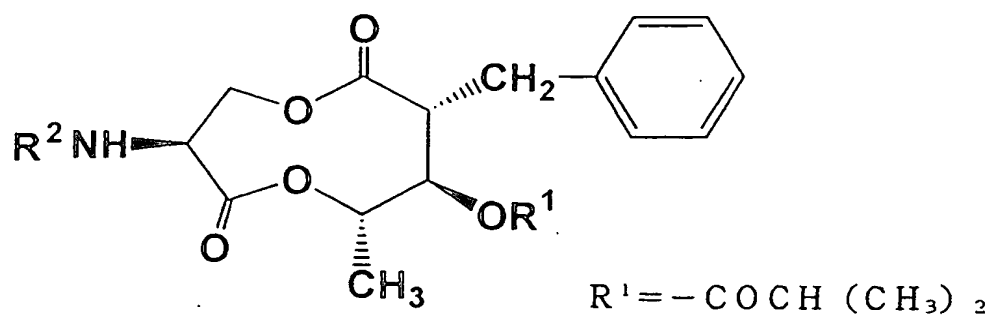
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.24 (6H, d, $J=7.1$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J=6.0$, 4- CH_3), 2.50~2.70 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.80~3.00 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$, H-2), 2.90 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.60 (1H, bs, H-8), 3.94 (3H, s, OCH_3), 4.90~5.40 (1H, m, H-3, 4,

7, 8), 6.64 (2H, d, $J=8.8$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
6.87 (1H, d, $J=5.1$, H-5'), 6.99 (2H, d, $J=$
8.8, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 7.99 (1H, d, $J=5.1$, H-
6'), 8.50 (1H, d, $J=8.2$, CONH), 11.80 (1H, s,
OH)

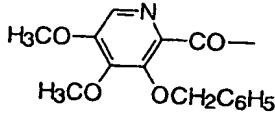
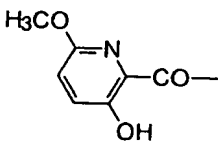
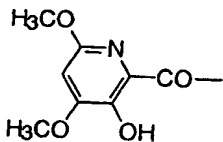
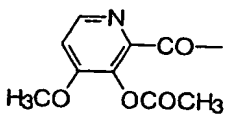
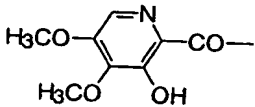
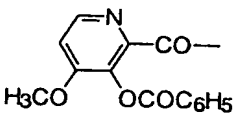
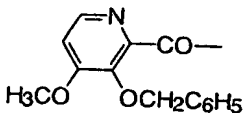
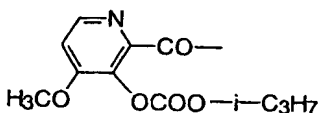
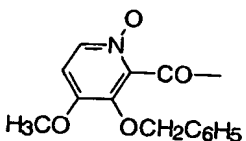
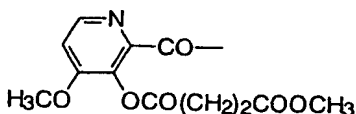
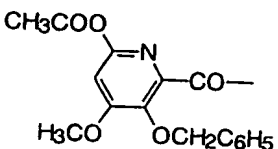
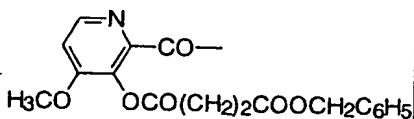
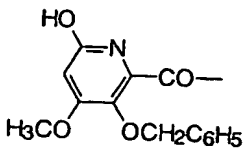
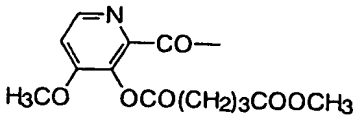
MS (TSP) : $m/z = 558$ (M+H)

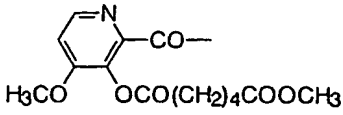
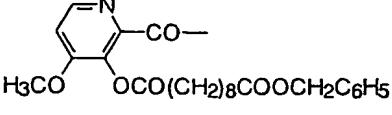
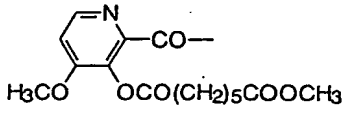
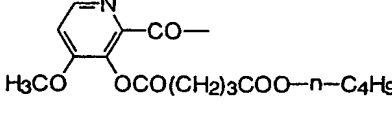
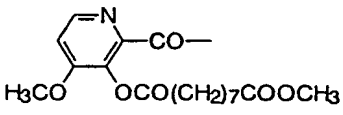
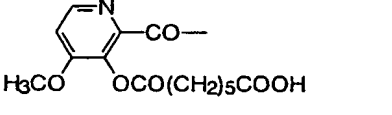
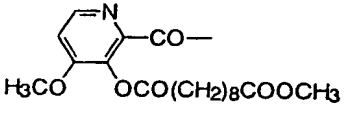
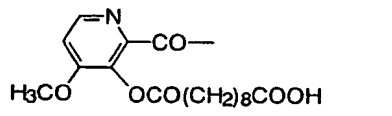
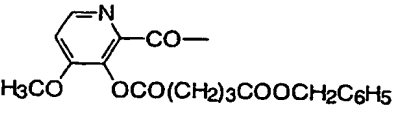
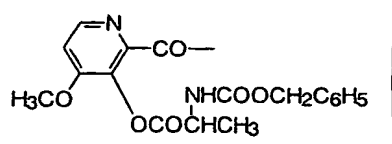
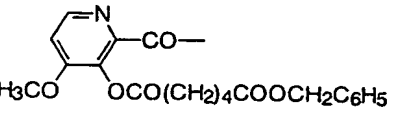
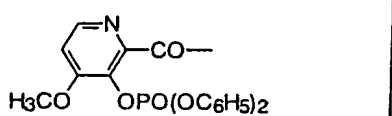
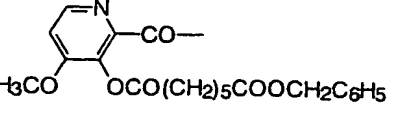
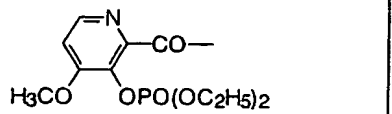
上記の諸例で製造された化合物は、下記表1および表2に示した通りのもので
ある。

表1



例	R^2	例	R^2
(1)	H	6	
1	(2) $H \cdot CH_3$		
2	$H \cdot CH_3$	7	
3		8	
4		9	
5		10	

例	R ²	例	R ²
1 1		1 7	
1 2		1 8	
1 3		1 9	
1 4		2 0	
1 5		2 1	
1 6 (1)		2 2	
(2)		2 3	

例	R ²	例	R ²
24		31	
25		32	
26		33	
27		34	
28		35	
29		36	
30		37	

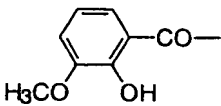
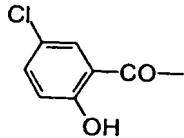
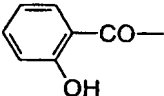
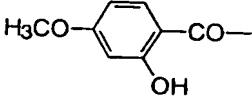
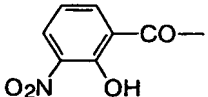
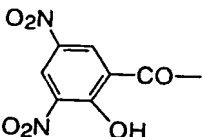
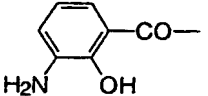
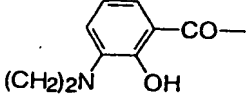
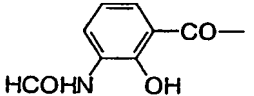
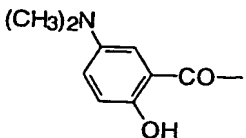
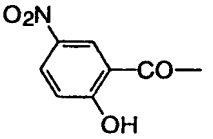
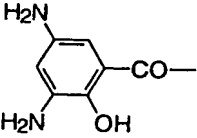
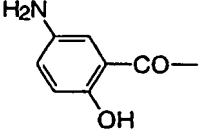
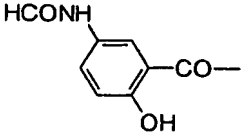
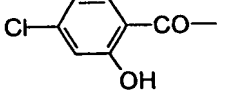
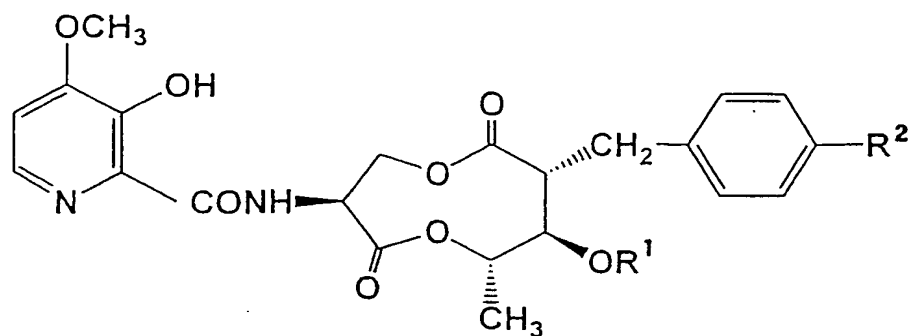
例	R ²	例	R ²
38		46	
39		47	
40		48	
41		49	
42		50	
43		51	
44		52	
45			

表 2



例	R^2
53	NO_2
54	NH_2
55	HCONH
56	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$

試験例1 抗真菌活性評価試験

サッカロマイセス セレビジアエ (*Saccharomyces cerevisiae* IF0 0203) を用いて以下の方法により抗真菌活性を試験した。

(1) 使用培地

サブロー培地 (pH 5.5~6.0)

Glucose 40 g/L

Polypeptone 10 g/L

検定培地 (pH 無調節)

Yeast ext. (DIFCO) 10 g/L

Polypeptone 20 g/L

Glycerol 30 g/L

Bacto-agar (DIFCO) 20 g/L

(2) 検定菌の調製

サブロー液体培地 (10 mL / 6 分試験管) に1白金耳を植菌し、26℃、24時間振とう培養する (360 rpm; チューブシェイカー)。

(3) 検定平板の調製

検定平板に下層 (寒天20 g/L) を広げる。上層用の検定培地を熱融解し、その後45~50℃にさます。検定培地150 mL / 250 mL 三角フラスコに検定菌3~4 mL 植菌する。下層が固まったことを確認した後、上層培地を広げる。

(4) サンプル評価

各サンプル (μ g) を25 μ l のメタノールに溶解させた評価サンプルを滅菌済みペーパーディスクに浸透させ、検定平板上にのせて26℃にて1~2日間培養し、阻止円径を測定した。結果は表3に示した通りである。

表3：抗真菌活性評価試験結果（阻止円径測定値 単位mm）

化合物記号	サンプル量 (μ g)			
	0.025	0.05	0.125	0.25
UK-2A	19	22	26	26
Antimycin	12	14	16	18
例8	14	18	20	24
例17	16	19	24	27
例4	0	12	16	17
例39	8	8	11	12
例42	8	12	16	17
例49	8	8	12	14
例18	10	12	14	18
例21	15	19	22	25
例23	14	17	22	24
例28	11	13	15	18
例30	8	10	15	18
例33	12	16	21	24
例34	12	15	20	23
例35	12	17	22	26
例36	12	13	18	19
例53	12	15	18	20
例56	0	11	15	19

試験例2：植物病防除効果試験（イネいもち病防除効果試験）

培養土を入れたプラスチック製ポットに6本ずつ育苗した3葉期のイネ苗（品種：十石）を供試し、所定量の供試化合物をアセトンに溶解後、Tween 20と水を加えることにより、アセトン10%、Tween 20 0.05%を含む薬剤を調製した。

この薬剤を3ポット当たり10mLずつスプレーガンを用いて散布した。薬剤を風乾した後、あらかじめオートミール寒天培地で培養したイネいもち病菌(*Pyricularia oryzae*)の分生孢子懸濁液を均一に噴霧して接種し、25℃の湿室内に24時間保った。その後、夜間18℃、日中25℃の人工気象室内に移して発病させ、接種7日後に接種葉に現れた病斑数を計数調査し、処理区のイネ苗一本あたりの平均病斑数を求め、下記の式によって防除価を算出した。

結果は表4に示した通りである。

$$\text{防除価} = (1 - \text{処理区の平均病斑数} / \text{無処理区の病斑数}) \times 100$$

表4：イネいもち病防除効果試験結果

化合物記号	濃度 (ppm)	防除価
無散布	—	0
ラブサイドゾル	100	100
Antimycin A	100	83
例4	100	86
例38	100	83
例5	100	90
例8	100	100
例39	100	98
例41	100	86

現在イネいもち病予防薬として広く使われているラブサイドゾルや優れた抗真菌剤として知られるアンチマイシン A に比較して、本発明による新規化合物を同濃度で散布した場合、同等もしくはそれ以上の有効性を示した。なお、薬害は認められなかった。

試験例 3：植物病防除効果試験（炭疽病防除効果試験）

培養土を入れたプラスチック製ポットで育苗した第 1 本葉展開期のキュウリ苗（品種：四葉）を供試し、試験例 2 と同様にして調製した薬剤を 3 ポット当たり 5 mL ずつスプレーガンを用いて散布した。薬剤を風乾した後、あらかじめ馬鈴薯煎汁寒天培地で培養したキュウリ炭疽病菌 (*Colletotricum lagenarium*) の分生孢子懸濁液を均一に噴霧して接種し、24 時間 26℃ の温室条件下に保って感染させた。その後、夜間 18℃、日中 25℃ の人工気象室内に移して発病させ、接種 7 日後に葉面の発病を病斑面積率で 0（発病なし）～5（葉面積の 75% 以上が発病）の発病指数を用いて観察し、下記の式によって発病度及び防除価を算出した。

結果は表 5 に示した通りである。

$$\text{発病度} = \Sigma (\text{程度別発病数} \times \text{指数}) / (5 \times \text{調査葉数}) \times 100$$

$$\text{防除価} = (1 - \text{処理区の発病度} / \text{無処理区の病斑数}) \times 100$$

表 5：炭疽病防除効果試験結果

化合物記号	濃度 (ppm)	防除価
無散布	—	0
Antimycin A	200	17
例 8	200	100
例 4 1	200	100
例 4 6	200	100

強い抗真菌活性を有していることが知られるアンチマイシンAと比較して、本発明による新規化合物は同濃度で明らかな優位性を示した。なお、薬害は認められなかった。

試験例4：植物病防除効果試験（キュウリべと病防除効果試験）

培養土を詰めたプラスチック製ポットで育苗した第1本葉展開期のキュウリ苗（品種：四葉）を供試し、試験例2と同様にして調製した薬剤を3ポット当たり5mLずつスプレーガンを用いて散布した。薬剤を風乾した後、あらかじめキュウリべと病（病原菌：Pseudoperonospora cubensis）に罹病したキュウリ葉裏の病斑部を掻きとって作った分生孢子懸濁液を均一に噴霧して接種し、24時間20℃の温室条件下に保って感染させた。その後、夜間18℃、日中22℃の人工気象室内に移して発病させ、接種7日後に葉面の発病を病斑面積率で0（発病なし）～5（葉面積の75%以上が発病）の発病指数を用いて観察し、下記の式によって発病度及び防除価を算出した。結果は表6に示した通りである。

$$\text{発病度} = \Sigma (\text{程度別発病数} \times \text{指数}) / (5 \times \text{調査葉数}) \times 100$$

$$\text{防除価} = (1 - \text{処理区の発病度} / \text{無処理区の病斑数}) \times 100$$

表6：キュウリべと病防除効果試験結果

化合物記号	濃度 (ppm)	防除価
無散布	—	0
ダコニール	50	78
例4	200	78
例5	200	100
例40	200	100
例41	200	88
例52	200	100

本発明による新規化合物は200ppmの濃度でも薬害はなく、高い防除価を示した。

試験例5 植物病防除効果試験（キュウリ炭疽病防除効果の残効確認試験）

培養土を入れたプラスチック製ポットで育苗した第1本葉展開期のキュウリ苗（品種：四葉）を供試し、試験例2と同様にして調製した薬剤を3ポット当たり5mLずつスプレーガンを用いて散布した。薬剤を風乾して、当日あるいは24時間後、あらかじめ馬鈴薯煎汁寒天培地で培養したキュウリ炭疽病菌（*Colletotricum lagenarium*）の分生孢子懸濁液を均一に噴霧した。

キュウリ炭疽病防除効果の残効性を比較する目的で、下記の3つの条件（試験区）を設定し、試験例3に記載の方法と同じ方法により発病度及び防除価を算出した。結果は表7に示した通りである。

試験区：

試験区1：散布当日接種区：風乾当日に接種を行い、24時間26℃の温室条件下に置いた後、夜間18℃、日中25℃の人工気象器内に7日間置いた。

試験区2：蛍光灯下保持、翌日接種区：風乾後室内蛍光灯下の人工気象器（夜間18℃、日中25℃、日中8時間蛍光灯点灯）内に置いた後散布24時間後に接種を行い、24時間26℃の温室条件下に置いた後、夜間18℃、日中25℃の人工気象器内に7日間置いた。

試験区3：日光下保持、翌日接種区：風乾後日中（8時間）野外で日光下に置いた後は18℃の人工気象室に置き、散布24時間後接種を行い、24時間、26℃の温室条件下に置いた後、夜間18℃、日中25℃の人工気象室に7日間置いた。

表7：キュウリ炭疽病防除効果残効性試験結果

化合物記号	濃度 (ppm)	防 除 価		
		試験区 1	試験区 2	試験区 3
UK-2A	10	80	93	27
	30	100	100	60
例 1 8	10	67	93	60
	30	67	93	80
	100	87	93	93

試験区 1 と試験区 2 との比較において大きな有意差は認められなかったが、実用化の際、最も問題となる日光下での残効性は例 1 8の方が明らかに優れていることを示している。

試験例 6 光安定性試験 (H P L C 残存率)

農薬での使用を考慮し、太陽光曝露による光安定性データを取得するため下記の方法にて試験を実施した。

実施日時

第 1 回：1997年 5 月 26 日 12 時から 17 時までの 5 時間

第 2 回：1997年 5 月 28 日 10 時から 16 時までの 6 時間

実施場所：両日とも神奈川県小田原市

天候：両日とも快晴

試料調製法：UK-2Aおよび例 1 8 の化合物各 25 m g をアセトン 5 m L に溶解し、各々直径約 9 c m のシャーレに張った。アセトンは程なく蒸発して、試料はそれぞれ白色の薄膜状になる。これを太陽光に曝露した。

太陽光曝露終了後に、UK-2A及び例 1 8 の化合物の残存率を H P L C (カラム：Y

MC-PACKODS-A S-5 6.0×150mm (A-312))、移動相：アセトニトリル-水=70:30 (v/v)、検出波長：254nm) にて定量した。その結果は表8に示す通りである。

表8：UK-2A及び例18の化合物の太陽光曝露後の残存率 (%)

	UK-2A	例18
第1回試験	33	98
第2回試験	64	93

UK-2Aは3'位水酸基をO-アセチル化することにより、光安定性が大幅に改善されることが立証された。この事実は上記の試験例5におけるキュウリ炭疽病防除効果残効性試験の結果を裏付けるものである。

試験例7 光安定性試験 (イネいもち病防除効果)

畑苗代 (1m×1m) で露地栽培した3葉期のイネ苗 (品種：コシヒカリ) を夜間のみビニールトンネルで覆いイネいもち病に罹病した稲穂を釣り下げ (高さ40cm)、イネ苗にイネいもち病を感染させた。初発感染を確認した後、噴霧器にて試験例2に記載の方法に準じて薬剤濃度を変えて調製した200ppm濃度の薬剤溶液を1m²あたり100mL散布した。散布後一週間、夜間はビニールトンネルで覆い感染を促した。薬剤散布後19日後に葉の病斑面積を計測調査し、下記式によって防除価を算出した。結果は表9に示した通りである。

$$\text{防除価} = (1 - \text{処理区の平均病斑面積} / \text{無処理区の病斑面積}) \times 100$$

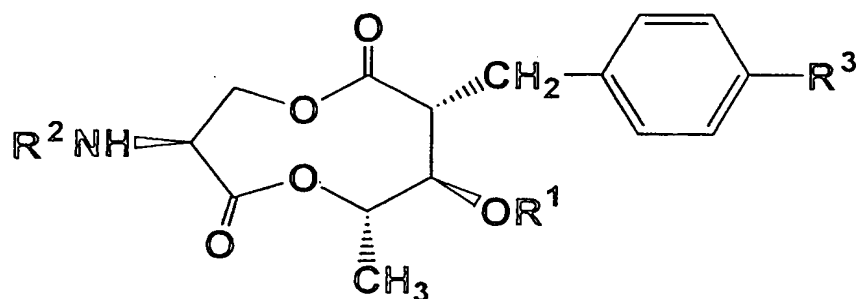
表9：イネいもち病防除試験結果

化合物番号	濃度 (ppm)	防除価
無散布	—	0
UK-2A	200	63
例18	200	95

試験例6の太陽光暴露による残存率にほぼ相関した結果が得られた。即ち、植物を用いたイネいもち病防除試験においても3'位水酸基のO-アセチル化によりUK-2Aは、光安定性が大幅に改善していることが立証された。

請求の範囲

1. 下記の式(I)で表される化合物またはその塩:



(I)

[式中、

R¹はイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、

R²は水素原子、芳香族カルボン酸残基またはアミノ保護基を表し、

R³は水素原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基またはN, N-ジアルキルアミノ基を表す(但し、R¹がイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基または2-メチルブタノイル基であって、R³が水素原子であるとき、R²は3-ヒドロキシピコリン酸残基、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸残基または3, 4-ジメトキシピコリン酸残基である場合を除く)]

2. R²が表す芳香族カルボン酸残基が、置換基を有する安息香酸残基、置換基を有するニコチン酸残基、置換基を有するキノリンカルボン酸残基、置換基を有するピリジンカルボン酸残基、置換基を有するキノキサリンカルボン酸残基の群から選択されるものである、請求項1に記載の化合物またはその塩。

3. R²が表す芳香族カルボン酸残基が、ヒドロキシ安息香酸残基、ピコリ

ン酸残基、ヒドロキシ置換基を有するニコチン酸残基、キノリンカルボン酸残基、ヒドロキシ置換基を有するピリミジンカルボン酸残基、ヒドロキシ置換基を有するキノキサリンカルボン酸残基の群から選択されるものである、請求項1に記載の化合物またはその塩。

4. R^2 が表す芳香族カルボン酸残基が、ピコリン酸残基であって、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ベンジルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-10} アルキルカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル C_{1-10} アルキルカルボニルオキシ基、カルボキシ C_{1-10} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルホスホリルオキシ基、ジ(C_{1-6})アルキルホスホリルオキシ基、およびジフェニルホスホリルオキシ基からなる群から選択される一または二以上の置換基で置換されたピコリン酸残である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

5. R^2 が表す芳香族カルボン酸残基が、ピコリン酸残基であって、 C_{1-6} アルコキシ基で置換され、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-10} アルキルカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル C_{1-10} アルキルカルボニルオキシ基、カルボキシ C_{1-10} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルホスホリルオキシ基、ジ(C_{1-6})アルキルホスホリルオキシ基、またはジフェニルホスホリルオキシ基で置換されたからなる群から選択される一または二以上の置換基で置換されたピコリン酸残である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

6. R^2 が表す芳香族カルボン酸残基が、ピコリン酸残基であって、その4位が C_{1-6} アルコキシ基で置換されており、その3位がヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオ

キシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル
 C_{1-10} アルキルカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル C_{1-10} アルキル
カルボニルオキシ基、カルボキシ C_{1-10} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} ア
ルキルホスホリルオキシ基、ジ(C_{1-6})アルキルホスホリルオキシ基、または
ジフェニルホスホリルオキシ基で置換されている

請求項1に記載の化合物またはその塩。

7. C_{1-6} アルコキシ基がメトキシ基である、請求項6に記載の化合物または塩。

8. R^3 が水素原子である、請求項2～7に記載の化合物またはその塩。

9. R^3 が表すアシルアミノ基が C_{1-6} アシルアミノ基または R^3 が表すN,
N-ジアルキルアミノ基がN, N-ジ(C_{1-4})アルキルアミノ基である、請求
項1～7に記載の化合物またはその塩。

10. R^3 が表すアシルアミノ基がホルミルアミノ基または R^3 が表すN, N
-ジアルキルアミノ基がN, N-ジメチルアミノ基である、請求項1～7に記載
の化合物またはその塩。

11. 真菌の発生および繁殖を予防駆除するために用いられる、請求項1～
10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩の使用。

12. 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を使用す
ることを含んでなる、真菌の発生および繁殖を予防駆除する方法。

13. 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩をヒトを
含む動物に投与することを含んでなる、真菌感染症の治療方法。

14. 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を農園芸
植物に施すことを含んでなる、真菌感染症の治療方法。

15. 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を産業製
品および産業製品の製造過程において施すことを含んでなる、真菌の発生および

繁殖を予防駆除する方法。

16. 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含んでなる、抗真菌剤。

17. 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩と、薬学上許容される担体とを含んでなる、抗真菌剤。

18. 薬学上許容される添加剤を更に含んでなる、請求項17に記載の抗真菌剤。

19. R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 および R^3 がそれぞれ水素原子である式(I)の化合物の製造法であって、

化合物UK-2をクロル化剤によってクロル化すること、

アルコールによってエーテル化すること、そして、

水を用いて加水分解することを含んでなる、製造法。

特許手続上の微生物の寄託の国際的承認
に関するブダペスト条約

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF
PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL
DEPOSIT

下記国際寄託当局によって規則 7. 1 に従い
発行される。

issued pursuant to Rule 7.1 by the
INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY
identified at the bottom of this
page.

原寄託についての受託証

氏名 (名称) サントリー株式会社
代表取締役 烏井 信一郎
寄託者 殿
あて名 〒 大阪府大阪市北区堂島浜 2 丁目 1 番 40 号

1. 微生物の表示	
(寄託者が付した識別のための表示) Streptovorticillium sp. SAM2084	(受託番号) FERM BP- 6446
2. 科学的性質及び分類学上の位置	
1 株の微生物には、次の事項を記載した文書が添付されていた。 <input type="checkbox"/> 科学的性質 <input type="checkbox"/> 分類学上の位置	
3. 受領及び受託	
本国際寄託当局は、平成 6 年 2 月 17 日 (原寄託日) に受領した 1 株の微生物を受託する。	
4. 移管請求の受領	
本国際寄託当局は、平成 6 年 2 月 17 日 (原寄託日) に 1 株の微生物を受領した。 そして、平成 10 年 8 月 3 日に原寄託よりブダペスト条約に基づく寄託への移管請求を受領した。 (平成 6 年 2 月 17 日に寄託された微生物研習第 P- 14154 号より移管)	
5. 国際寄託当局	
<p>通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所</p> <p>名称: National Institute of Bioscience and Human-Technology Agency for Industrial Science and Technology</p> <p>所長 大賀 信一 Dr. Shinichi Ohgaki Director-General</p> <p>あて名: 日本国茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号 (郵便番号 305-8566) 1-3, Higashi 1 chome Tsukuba-shi Ibaraki-ken 305-8566, JAPAN</p> <p>平成 10 年 (1998) 8 月 3 日</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D321/00, 405/12, A61K31/335, A61K31/44, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D321/00, 405/00-12, A61K31/00-505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPID (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A Y	JP, 7-233165, A (SUNTORY LTD), 5 September, 1995 (05. 09. 95) (Family: none)	1-19 1-12, 15-18
PX PY	SHIMANO, M.; KAMEI, N.; SHIBATA, T.; INOUCHI, K.; ITO, N.; IKARI, T.; SENDA, H. Total Synthesis of Antifungal Dilactones UK-2A and UK-3A: The Determination of their Relative and Absolute Configurations, Analog Synthesis and Antifungal Activities. Tetrahedron, Vol. 54, No. 42, p.12745-12774 (October 1998)	1, 2, 11, 12, 1-12, 15-18
A	JP, 44-235, B (KYOWA FERMENTATION INDUSTRY CO., LTD), 8 January, 1969 (08. 01. 69) (Family: none)	1-12, 15-19
A	JP, 7-196489, A (KOBE STEEL LTD), 1 August, 1969 (01. 08. 69) (Family: none)	1-12, 15-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 April, 1999 (22. 04. 99)Date of mailing of the international search report
11 May, 1999 (11. 05. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00541

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13, 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
They involve methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. ⁸ C07D321/00, 405/12, A61K31/335, A61K31/44, A61K31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. ⁸ C07D321/00, 405/00-12, A61K31/00-505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISITRY (STN), WPID (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A Y	JP, 7-233165, A (SUNTORY LTD) 5. 9月. 1995 (05. 09. 95) ファミリーなし	1-19 1-12, 15-18
PX PY	SHIMANO, M. ; KAMEI, N. ; SHIBATA, T. ; INOUCHI, K. ; ITOH, N. ; IKARI, T. ; SENDA, H. Total Synthesis of Antifungal Dilactones UK-2A and UK-3A: The Determination of their Relative and Absolute Configurations, Analog Synthesis and Antifungal Activities. Tetrahedron, Vol. 54, No. 42, p. 12745-12774 (October 1998)	1, 2, 11, 12, 1-12, 15-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
22. 04. 99

国際調査報告の発送日
11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
齋藤 恵

4P 9164

電話番号 03-3581-1101 内線 6608